



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07H 19/048, 15/26, 17/02, C07D 213/14, 213/69, A61K 31/70, 31/44		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/01458
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01211		(43) Date de publication internationale: 15 janvier 1998 (15.01.98)	
(22) Date de dépôt international: 4 juillet 1997 (04.07.97)		(74) Mandataire: BERNASCONI, Jean; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).	
(30) Données relatives à la priorité: 96/08382 5 juillet 1996 (05.07.96) FR		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'ASSOCIAZIONE DI VOLONTARIATO "PRO LA FONDAZIONE FUTURO SENZA THALASSEMIA" [IT/IT]; Via San Gallo, 9, I-50129 Florence (IT).		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): VANLEMMENS, Pierre, Paul [FR/FR]; 146, rue Jeanne d'Arc, F-80000 Amiens (FR). POSTEL, Denis, Ghislain [FR/FR]; 7, rue Champlain, F-80000 Amiens (FR). GERMAIN, Pierig, Emmanuel [FR/FR]; 12, rue Boucher de Perthes, F-80580 Pont Remy (FR). JULIEN, René, Jean-Marie [FR/FR]; 38, avenue François Mole, F-92160 Antony (FR). PETIT, Jean-Pierre, Constant [FR/FR]; 64, route de Doullens, F-80000 Amiens (FR). RONCO, Gino, Lino [IT/FR]; 11, boulevard de Pont Noyelle, F-80000 Amiens (FR). VILLA, Pierre, Joseph [FR/FR]; 1, allée de la Pléiade, F-80000 Amiens (FR).			

(54) Title: METHOD FOR THE SITE SPECIFIC SYNTHESIS OF NOVEL 3-HYDROXYPYRIDIN-4(1H)-ONS DERIVATIVES FROM AMINOMONOSACCHARIDES OR AMINOITOLS, PRODUCTS OBTAINED BY THIS METHOD AND THEIR APPLICATIONS

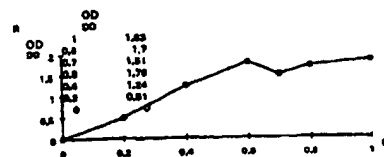
(54) Titre: PROCÉDE DE SYNTHÈSE RÉGIOSPECIFIQUE DE NOUVEAUX DÉRIVÉS 3-HYDROXYPYRIDIN-4(1H)-ONES À PARTIR D'AMINOMONOSACCHARIDES OU D'AMINOITOLS, PRODUITS OBTENUS PAR CE PROCÉDÉ ET LEURS APPLICATIONS

(57) Abstract

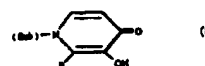
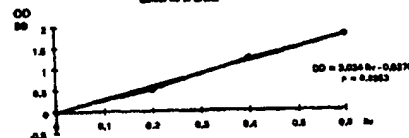
The invention discloses a method for the preparation of novel 3-hydroxypyridin-4(1H)-ons from monosaccharides or itols, of general formula: (I) in which R represents a radical, saturated or not, branched or not, with carbon groupings, heteroatoms or not, and Sub represents a saccharide derivative or an itol, cyclic or not, protected or not, the hydrocarbon network thereof is directly linked with pyranon-nitrogen atom or via a spacer. The invention is characterised in that the method comprises a first step of protecting the pyranon 3-hydroxy derivative grouping, a second base-catalysed step of substituting the pyranon intracyclic oxygen atom with the aminosaccharide or aminoitol amine function, a third step of deprotecting the 3-OH grouping of the pyranon and optionally of the OH groupings of the glucid or itol radical. The invention also concerns the products obtained by this method and their applications, in particular as medicines for treating toxic overloads of Fe^{III}.

VARIAZIONE OF THE OPTICAL DENSITY (OD) AS A FUNCTION OF Rv FOR 1,3-DIMETHYL-3-HYDROXYPYRIDIN-4(1H)-ONE (L1)

Variazione di OD in funzione di Rv per la 1,3-dimetil-3-idrossipiridin-4(1H)-one (L1)



PLOTTING THE STRAIGHT LINE
Calcolando la retta



(57) Abrégé

Procédé de préparation régiospécifique de nouveaux dérivés 3-hydroxypyridin-4(1H)-ones à partir de monosaccharides ou d'itols, de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical, saturé ou non, ramifié ou non, avec des groupements carbonés, des hétéroatomes ou non, et Sub représente un dérivé saccharidique ou un itol, cyclique ou non, protégé ou non, dont le squelette hydrocarboné est lié directement à l'atome d'azote de la pyranone, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un bras d'espacement. La présente invention est caractérisée en ce que le procédé comprend une première étape de protection du groupement 3-hydroxy du dérivé pyranone, une deuxième étape basocatalysée de substitution de l'atome d'oxygène intracyclique de la pyranone par l'atome d'azote de la fonction amine de l'aminomonosaccharide ou de l'aminoitol, une troisième étape de déprotection du groupement 3-OH du cycle pyridinone et éventuellement des groupements OH du reste glucidique ou itol. Elle concerne également les produits obtenus par ce procédé ainsi que leurs applications, notamment comme médicaments pour le traitement des surcharges toxiques en Fe^{III}.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LJ	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCEDE DE SYNTHÈSE REGIOSPECIFIQUE DE NOUVEAUX DERIVES 3-HYDROXYPYRIDIN-4(1H)-ONES À PARTIR D'AMINOMONO SACCHARIDES OU D'AMINOITOLS, PRODUITS OBTENUS PAR CE PROCEDE ET LEURS APPLICATIONS.

5

La présente invention a trait à un procédé de préparation régiospécifique de nouveaux dérivés 3-hydroxypyridin-4(1H)-ones à partir de monosaccharides ou d'itols

Elle concerne également les produits obtenus par ce procédé ainsi que leurs applications, notamment comme agent complexant de Fe^{III}

10

On sait que les composés de type 3-hydroxypyridin-4(1H)-ones complexent le fer à l'état d'oxydation III. Ils sont utilisés, notamment dans les traitements chez l'Homme visant à limiter les surcharges toxiques en Fe^{III} (Kontoghiorghes G. J et coll., *Lancet*, 1294-1295 (1987)) Ces surcharges peuvent être d'origine endogène comme par exemple celles rencontrées chez les malades atteints de sidérose ou encore exogène comme dans le cas des intoxications induites par les polytransfusions massives et fréquentes auxquelles sont soumis les malades atteints notamment de β -Thalassémie.

15

Il est également connu que la toxicité de ces composés, pour l'homme, est moindre quand le site -2 du cycle pyridinique est substitué par un groupement alkyle et ce, sans modifier son pouvoir chélateur vis à vis de Fe^{III} (Hershko C. et coll., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 612, 351-360, (1990)).

20

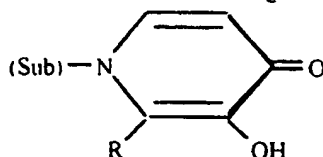
Marquez et coll. ont préparé des dérivés glycosidiques de la 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-ones par condensation du maltol benzylé sur le D-ribose et le D-arabinose, activés en anomérique sous forme d'acétate et dont les autres groupements hydroxylés sont protégés sous forme de benzoate ou d'acétate (Marquez et coll., *J. Med. Chem.*, 27 (2), 160-164 (1984)).

25

Miller et coll. en utilisant la même stratégie ont préparé deux ribosides de 2-méthyl- et 2-éthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de configuration β , par mise en réaction de la 1-triméthylsilyl-2-alkyl-3-benzylpyridin-4(1H)-one sur les 1,2,3,4-tétra-(α)-acétyl- β -D-

ribopyranose et le 1-(*O*)-acétyl-2,3,5-tri-(*O*)-benzoyl- β -D-ribofuranose en présence de SnCl_4 (Liu G. et coll., *Nucleosides, Nucleotides*, 14 (9-10), 1901-1904 (1995))

L'un des buts de la présente invention est de décrire un procédé de synthèse
regiospécifique de nouveaux dérivés de 3-hydroxypyridin-4(*1H*)-ones à partir
5 d'aminomonosaccharides ou d'aminotols, de formule générale



dans laquelle R représente un radical alkyle ou alkylène ou haloalkyle ou haloalkylène, les
halogènes étant choisis de préférence parmi chlorure et fluorure, droit ou ramifié, ayant de
1 à 4 atomes de carbone et ayant des hétéroatomes ou non, et Sub représente un dérive
10 saccharidique, cyclique ou non, protégé ou non, choisi par exemple parmi hexose, pentose
et de préférence parmi glucose, galactose, mannose, fructose, xylose, ou encore un itol,
cyclique ou non, protégé ou non, choisi par exemple parmi hexitol, pentitol, tétritol ou
glycérol, et de préférence parmi glucitol, galacitol, mannitol, xylitol, érythritol, glycérol,
dont le squelette hydrocarboné est lié à l'atome d'azote de la pyranone soit directement, soit
15 par l'intermédiaire d'un bras d'espacement de type alkylène ou haloalkylène, l'halogène étant
choisi de préférence parmi chlorure et fluorure, droit ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de
carbone, des hétéroatomes ou non.

La présente invention est caractérisée en ce que le procédé comprend

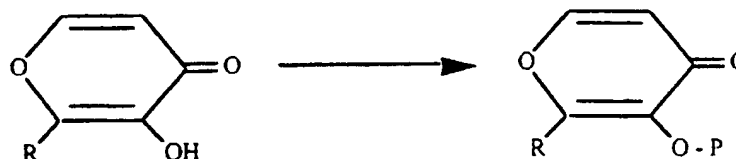
- une première étape (étape a) de protection du groupement 3-hydroxy du dérive
20 pyranone,

- une deuxième étape (étape b) de substitution de l'atome d'oxygène intracyclique
de la pyranone par l'atome d'azote de la fonction amine de l'aminomonosaccharide ou de
l'aminotol, pour conduire à la 2-R-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one dérivée du
monosaccharide ou de l'itol,

25 - une troisième étape (étape c) de déprotection du groupement 3-OH du cycle
pyridinone et éventuellement des groupements OH du reste glucidique ou itol

Les groupements OH du reste glucidique peuvent éventuellement également être protégés dans une quatrième étape (étape d).

Etape a



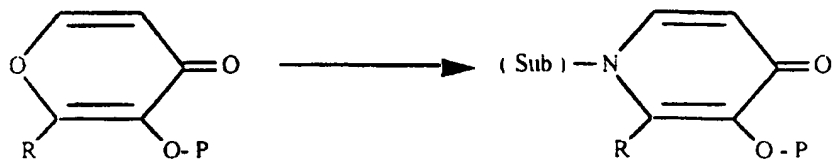
- 5 Dans l'étape (a) de protection du groupement 3-hydroxy du dérivé pyranone, on fait réagir le dérivé 2-R-3-hydroxypyran-4-one avec au moins un équivalent molaire de dérivé P-X, dans lequel P représente un groupement alkyle, cyclique ou non, ramifié ou non, saturé ou non ou encore un groupement phényle substitué ou non ou encore un groupement aryle substitué ou non, et de préférence choisi parmi allyle, benzyle, phényle et
- 10 X est un groupement partant choisi par exemple parmi halogénure et sulfonate et de préférence choisi parmi chlorure, bromure, iodure, tosylate, mésylate, brosylate, nosylate, triflate. L'étape (a) de protection est conduite en présence d'au moins 1 équivalent molaire de base forte choisie par exemple parmi les bases hydroxylées ou encore parmi les alcanates et les sels d'acides faibles, le cation pouvant être monovalent tel que Na^+ , K^+ ,
- 15 Li^+ , Rb^+ , Cs^+ , ou encore un cation polyvalent M^{n+} de type alcalino-terreux ou tout autre. On peut utiliser comme solvant de réaction des mélanges hydroalcanoliques, l'alcanol étant choisi par exemple parmi le méthanol, l'éthanol, le propanol ou l'isobutanol ou encore un alcanol seul, ou encore un solvant aprotique polaire choisi par exemple parmi l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPA), le diméthylformamide (DMF), le
- 20 diméthoxyéthane (DME), le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'acétone, ou encore un mélange de ces derniers, le solvant aprotique polaire pouvant être ou non associé à un solvant aprotique apolaire choisi par exemple parmi les solvants aromatiques, les hydrocarbures ou encore les éthers oxydes ou encore un mélange de ces solvants.

De plus, l'étape (a) comprend les opérations suivantes :

- 25 - élimination du solvant et reprise du résidu par un solvant organique ;
- lavage de la phase organique successivement par une solution aqueuse de base, comme précédemment définie, puis par de l'eau ;

- évaporation des phases organiques précédemment obtenues, pour conduire au dérivé pyranone protégé en -3.

Etape b



- 5 Dans l'étape (b) de substitution de l'atome d'oxygène intracyclique de la pyranone par l'atome d'azote de l'aminomonosaccharide ou l'aminitol, on fait réagir au moins 1 équivalent molaire de la pyranone protégée issue de l'étape (a), en présence d'une base forte comme définie à l'étape (a), sur 1 équivalent molaire de l'aminomonosaccharide ou aminitol, portant le groupement amino soit directement sur le reste saccharidique soit par
- 10 l'intermédiaire d'un bras d'espacement.

Les aminosaccharides et les aminoitols sont obtenus dans les conditions classiques de la littérature, consistant en la condensation directe d'ammoniac sur un monosaccharide ou un itol activé (Fletcher T. W., *Carbohydr. Res.*, 77, 262 (1979)), ou encore consistant en la préparation de dérivés azotures de monosaccharide ou itol, suivie de la réduction en

15 dérivés amino par une hydrogénation catalytique ou par un hydrure métallique (Scriven E. F. V. *Chem. Reviews*, 88, 2, (1988)) ou encore $\text{PPh}_3\text{-H}_2\text{O}$ (Mungall W. S. et coll. *J. Org. Chem.*, 40, 11 (1975)).

On peut utiliser comme solvant de l'étape (b) des mélanges hydroalcanoliques, l'alcanol étant choisi par exemple parmi le méthanol, l'éthanol, le propanol ou l'isobutanol

20 ou encore un alcanol seul, ou encore un solvant aprotique polaire choisi par exemple parmi l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPA), le diméthylformamide (DMF), le diméthoxyéthane (DME), le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'acétone, ou encore un mélange de ces derniers, le solvant aprotique polaire pouvant être ou non associé à un solvant aprotique apolaire choisi par exemple parmi les solvants aromatiques, les hydrocarbures ou

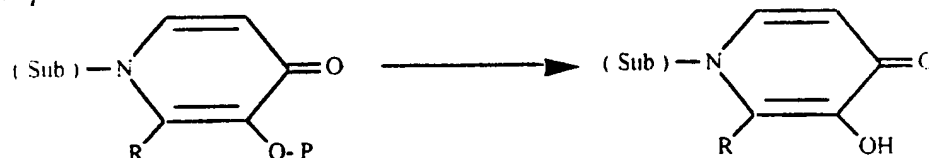
25 encore les éthers ou encore un mélange de ces solvants. De plus l'étape (b) comprend les opérations suivantes :

- neutralisation de la base par addition d'un acide minéral ou organique.

- élimination du solvant organique .
 - reprise du résidu par un solvant organique et lavage de la phase organique par de l'eau .

5 - purification du résidu par recristallisation ou chromatographie

Etape c



L'étape (c) consiste en la déprotection du cycle pyridinone des composés issus de l'étape b. Selon la nature des groupements protecteurs P introduits lors de l'étape (a), la
 10 déprotection peut être réalisée par hydrogénolyse par exemple pour P choisi par exemple parmi benzyle, phényle, allyle ; ou encore par exemple lorsque P est un groupement allyle, par hydrolyse acidocatalysée, après isomérisation basocatalysée du groupement allyle en groupement propényle

On peut choisir comme solvant de réaction pour la déprotection par
 15 hydrogénolyse, un alcanol ou encore un mélange alcanol-eau, l'alcanol étant choisi par exemple parmi le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol..., ou encore un solvant organique associé ou non à l'eau et permettant la solubilisation du produit déprotégé, choisi par exemple parmi tétrahydrofurane, dioxane.

On peut choisir comme catalyseur d'hydrogénolyse le Pd/C, ou encore tout autre
 20 catalyseur d'hydrogénolyse choisi par exemple parmi les dérivés du platine, les dérivés du nickel...

De plus l'étape (c) comprend les opérations suivantes

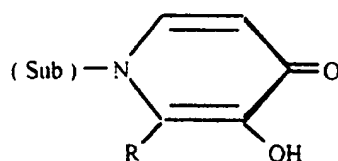
- filtration du catalyseur ;
 - élimination du solvant organique .
 25 - purification du résidu par exemple par recristallisation dans par exemple un mélange binaire de solvants organiques choisis par exemple parmi hexane, acétone

L'étape (c) peut avantageusement être conduite, dans le cas de composés à reste

saccharidique protégé par des groupements acidolabiles, dans les conditions décrites précédemment, en présence d'un catalyseur acide de façon à opérer la déprotection des groupements protecteurs du reste saccharidique de façon "one-pot". Le dérivé saccharidique de la 2-R-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one peut alors être obtenu soit sous forme de sel d'ammonium par exemple par lyophilisation du milieu réactionnel après élimination du solvant organique et addition d'eau, soit sous forme d'amine après neutralisation du milieu réactionnel par exemple par passage sur résine échangeuse d'ion de nature basique choisie par exemple parmi Dowex® Amberlyst® ou Amberlite®.

Les composés issus de l'étape (c) dont le reste saccharidique possède des groupements hydroxyles protégés peuvent être soumis à une étape (d) de déprotection des groupements hydroxyles selon les conditions classiques de la littérature choisies en fonction de la nature de ces mêmes groupements protecteurs.

Un autre but de la présente invention est de fournir de nouvelles 2-R-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-ones, dérivés de monosaccharides ou d'itols, répondant à la formule suivante



comme défini précédemment, à l'exclusion des dérivés de l'arabinose et du ribose portant le reste pyranone sur le site anomérique, qui de par leurs propriétés chimiques peuvent trouver une application comme chélatant des métaux et plus particulièrement comme médicament pour le traitement des surcharges toxiques en Fe^{III}.

Elle a également pour objet des médicaments pour le traitement des surcharges toxiques en métaux comportant une quantité thérapeutiquement efficace de l'un au moins des composés selon l'invention dans un véhicule administrable à l'Homme. Ce véhicule peut être un véhicule usuel pour une administration orale ou intramusculaire. Le médicament est administré en une ou plusieurs fois. De préférence le médicament est préparé sous forme de doses comprenant entre 30 et 150 mg/kg/jour de poids corporel.

L'invention a également trait à un procédé thérapeutique de traitement des surcharges toxiques en métaux dans laquelle on administre au patient le médicament selon l'invention.

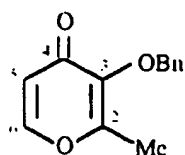
Le traitement est notamment utile pour les surcharges toxiques en Fe^{III} . Parmi ces surcharges toxiques figurent notamment les hémoglobinopathies, la β -thalassémie, la drépanocytose.

L'invention a également pour objet l'utilisation des nouveaux composés selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des affections précitées.

10 Les figures 1 à 9 représentent, pour différents composés, la variation de densité optique (DO) en fonction du rapport R_v ($R_v = \text{Volume de solution de Ligand} / \text{Volume de solution de } \text{Fe}^{\text{III}}$).

15 Exemple 1 Synthèse du 2-méthyl-3-benzyloxy-4-pyranone (1)

20.0 g (159 mmol) de 2-méthyl-3-hydroxy-4-pyranone, 22.1 g (175 mmol, 1.1 eq) de chlorure de benzyle sont introduits dans 200 mL de méthanol; on ajoute ensuite 6.98 g (175 mmol) de NaOH dans 22 mL d'eau. Le milieu réactionnel est porté sous agitation au reflux pendant 6h30. Ensuite le solvant est évaporé et le résidu repris par 100 mL de dichlorométhane. Cette solution est lavée successivement par une solution aqueuse de soude à 5% (2x80 mL) et par de l'eau (2x80 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous pression réduite. On isole 32.3 g (149 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxy-4-pyranone. Rendement : 94%.



huile orangée

Rf = 0,51 (Ph-H-MeOH : 4:1)

1

RMN ^1H : δ 8,00 (d, $J_{5,6} = 5,7$ Hz, H-6), 7,42- 7,30 (m, 5H Ph), 6,37 (d, $J_{5,6} = 5,7$ Hz, H-5), 5,04 (s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 2,10 (s, CH_3).

RMN ^1H dans CDCl_3 : δ 7,55 (d, H-6), 7,40 (s, 5H, H aromatiques), 6,35 (d, H-5), 5,04 (s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 2,10 (s, CH_3).

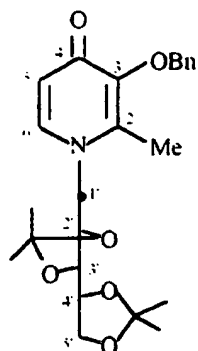
5 RMN ^{13}C : δ 173,9 (C-4), 159,1 (C-3), 154,8 (C-6), 143,1 (C-2), 136,6 (C_{ipso}), 128,5 (2x C_{ortho}), 128,2 (2x C_{meta}), 128,0 (C_{para}), 116,4 (C-5), 72,6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 14,3 (CH_3).

Exemple 2 Synthèse du 1-(2',3' 4',5'-di-(*l*)-isopropylidène-xylityl)-2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one (noté 2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one de diacétonexylitol) (2)

10 20,0 g (92,5 mmol, 1,5 éq) de 2-méthyl-3-benzyloxy-4-pyranone, 14,3 g (61,8 mmol) de 1-amino-1-désoxy-2,3:4,5-di-(*l*)-isopropylidène-xylitol sont introduits dans 350 mL d'un mélange éthanol-eau 50:50 puis on ajoute 8 mL d'une solution aqueuse de soude (2N). Le milieu réactionnel est alors porté sous agitation au reflux pendant 3 jours. On laisse refroidir le milieu réactionnel et on le neutralise en ajoutant une solution de HCl

15 concentré. Après évaporation de l'éthanol, on extrait le résidu par un mélange dichlorométhane-eau 60:40 v/v (400 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans un mélange hexane-acétone. On isole 10,2 g (23,7 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one de diacétonexylitol, pur d'après les analyses

20 chromatographiques et RMN. Rendement 38%

**2**

poudre blanche

 $[\alpha]_D^{25} = 1^\circ$ ($c = 1,1$; MeOH)

F = 85°C

Rf = 0,29 (Ph-H-MeOH ; 4:1)

RMN ^1H sucres : δ 4,23-4,05 (massif, H-1'_a, H-1'_b, H-2', H-4', H-5'_a), 3,84 (dd, $J_{3',4'} = 7,6$ Hz, $J_{2',3'} = 7$, H-3'), 3,72 (dd, H-5'_b), 1,33 (s, CH₃), 1,31 (s, CH₃), 1,29 (s, CH₃), 1,29 (s, CH₃).

hétérocycle : δ 7,54 (d, $J_{5,6} = 7,6$ Hz, H-6), 7,42 - 7,31 (m, 5H Ph), 6,21 (d, $J_{5,6} = 7,6$ Hz, H-5), 5,02 (2 dd, H_a CH₂-Ph), H_b CH₂-Ph), 2,20 (s, CH₃).

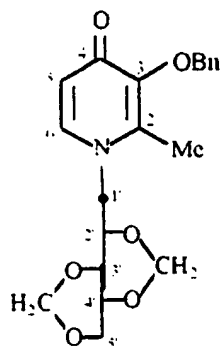
RMN ^{13}C sucres : δ 109,4 (C_{1p}), 108,7 (C_{1p}), 77,3 (C-3'), 76,0 (C-2'), 73,8 (C-4'), 64,8 (C-5'), 54,1 (C-1'), 26,7 (CH₃), 26,5 (CH₃), 25,9 (CH₃), 25,3 (CH₃).

hétérocycle : δ 171,9 (C-4), 144,9 (C-2), 141,0 (C-3), 140,0 (C-6), 137,6 (C_{1pso}), 128,4 (2xC_{ortho}), 128,1 (2xC_{méta}), 127,7 (C_{para}), 115,7 (C-5), 71,7 (CH₂-Ph), 13,3 (CH₃)

Exemple 3 Synthèse du 1-(2',4' 3',5'-di-(*l*)-méthylène-xylityl)-2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one (noté 2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one de diméthylénexylitol) (3)

15 Le 2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one de diméthylénexylitol est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 2. A partir de 5,50 g (31,4 mmol) de composé 1-amino-1-désoxy-diméthylénexylitol, on isole après recristallisation dans un mélange hexane-acétone

5.04 g (13.5 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one de diméthylénexylitol, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN. Rendement 43%

**3**

poudre blanche

 $[\alpha]_D^{25} = 2^\circ$ ($c = 1.0$; MeOH)

F = 193°C

Rf = 0.23 (Ph-H-MeOH, 4:1)

RMN ^1H sucres δ 4.99 (dd, $J_{\text{H-1',H-2'}} = 6.3$, CH_2), 4.67 (dd, $J_{\text{H-1',H-2'}} = 6.3$, CH_2), 4.60-3.60 (massif, H-1', H-2', H-4', H-5', H-3'),

hétérocycle δ 7.52 (d, $J_{5,6} = 7.6$ Hz, H-6), 7.42 - 7.31 (m, 5H Ph), 6.14 (d, $J_{5,6} = 7.6$ Hz, H-5), 5.01 (m, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 2.21 (s, CH_3);

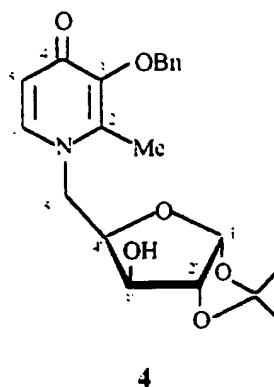
RMN ^{13}C sucres δ 92.0 (CH_2), 91.6 (CH_2), 75.7 (C-3'), 69.4 (C-2'), 69.4 (C-4'), 66.5 (C-5'), 52.5 (C-1').

10 hétérocycle δ 171.6 (C-4), 145.0 (C-2), 141.0 (C-3), 140.1 (C-6), 137.7 (C_{ipso}), 128.2 (2x C_{ortho}), 128.1 (2x C_{meta}), 127.7 (C_{para}), 115.6 (C-5), 71.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 12.1 (CH_3)

Exemple 4 : Synthèse du 1-(1',2'-(2-isopropylidène- α -D-xylofurano-5-yl))-2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one (noté 2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one de monoacétonexylose) (4)

Le 2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one de diacétonexylose est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 2. A partir de 4.50 g (23.8 mmol) de composé 5-amino-5-désoxy-monoacétonexylose, on isole après recristallisation dans un mélange dichlorométhane-éther éthylique 3.87 g (9.98 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one de monoacétonexylose, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN.

Rendement : 42%.



poudre jaune

 $[\alpha]_D^{25} = 54^\circ$ ($c = 1,0$; MeOH)

F = 177°C

Rf = 0,30 (Ph-H-MeOH ; 4/1)

RMN ^1H : sucré : δ 5,86 (d, $J_{2',3'} = 3,2$ Hz, H-1'), 4,45 (d, $J_{2',1'} = 3,6$ Hz, H-2'), 4,17 - 3,99 (massif, H-3', H-4', H-5'), 1,34 (CH_3), 1,22 (s, CH_3);

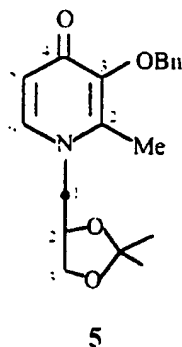
5 hétérocycle : δ 7,60 (d, $J_{5,6} = 7,5$ Hz, H-6), 7,42 - 7,27 (m, 5H Ph), 6,17 (d, $J_{4,5} = 7,6$ Hz, H-5), 5,02 (2 dd, $\text{H}_a \text{CH}_2\text{-Ph}$, $\text{H}_b \text{CH}_2\text{-Ph}$), 2,20 (s, CH_3);

RMN ^{13}C : sucré : δ 110,6 (C_{lp}), 104,3 (C-1'), 84,9 (C-2'), 79,5 (C-3'), 73,5 (C-4'), 51,6 (C-5'), 26,5 (CH_3), 25,9 (CH_3);

10 hétérocycle : δ 171,9 (C-4), 145,0 (C-2), 141,2 (C-3), 139,7 (C-6), 137,7 (C_{lpso}), 128,2 (2x C_{ortho}), 128,1 (2x C_{meta}), 127,7 (C_{para}), 115,9 (C-5), 71,7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 12,2 (CH_3);

Exemple 5 Synthèse du 1-(2',3'-(1-isopropylidène-glycéryl))-2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(1H)-one (noté : 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(1H)-one solkétal) (5)

15 Le 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(1H)-one solkétal est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 2. A partir de 5,00 g (38,1 mmol) de composé 1-amino-1-désoxy solkétal, on isole après chromatographie sur gel de silice avec un mélange acétone-TEA-ethanol 80/10/10 v/v/v 5,26 g (15,9 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(1H)-one solkétal, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN. Rendement : 42%



poudre jaune

 $[\alpha]_D^{25} = 2^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH)

F = 55°C

Rf = 0,32 (Ph-H-MeOH : 4:1)

RMN ^1H sucres δ 4,25 (m, H-2'), 4,15 - 3,89 (massif, H-1'a, H-1'b, H-3'), 3,59 (dd, $J_{2,3} = 6,4\text{ Hz}$, 1,30 (s, CH_3), 1,24 (s, CH_3);

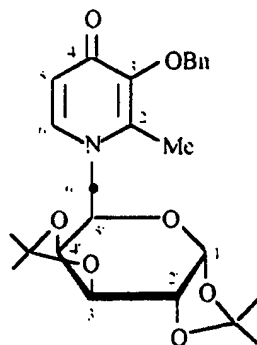
hétérocycle : δ 7,55 (d, $J_{5,6} = 7,4\text{ Hz}$, H-6), 7,42 - 7,32 (m, 5H Ph), 6,16 (d, $J_{5,6} = 7,6\text{ Hz}$, H-5), 5,02 (2 dd, $\text{H}_a\text{ CH}_2\text{-Ph}$), $\text{H}_b\text{ CH}_2\text{-Ph}$), 2,19 (s, CH_3);

RMN ^{13}C sucres δ 109,1 (C_{1p}), 74,4 (C-2'), 65,7 (C-3'), 54,6 (C-1'), 26,2 (CH_3), 25,1 (CH_3);

hétérocycle : δ 171,9 (C-4), 144,9 (C-2), 141,1 (C-3), 140,0 (C-6), 137,6 (C_{1pso}), 128,3 (2x C_{ortho}), 128,1 (2x C_{meta}), 127,7 (C_{para}), 115,6 (C-5), 71,7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 12,3 (CH_3)

Exemple 6 : Synthèse du 1-(1',2',3',4'-di-(*l*)-isopropylidène- α -D-galactopyranos-6-yl)-2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(1H)-one (noté 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(1H)-one diacétonegalactose) (6)

Le 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(1H)-one diacétonegalactose est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 2. A partir de 2,5 g (9,64 mmol) de 6-amino-6-désoxy diacétonegalactose, on isole après chromatographie sur gel de silice avec un mélange acétone-eau 90/10 v/v 2,03 g (4,42 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(1H)-one diacétonegalactose, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN. Rendement 46%.



6

poudre brune

 $[\alpha]_D^{25} = -65^\circ$ ($c = 0.5$ MeOH)

F = 95°C

Rf = 0.56 (Ph-H-MeOH : 4.1)

RMN ^1H sucres : δ 5.40 (d, $J_{1,2'} = 5.0$ Hz, H-1'), 4.63 (dd, $J_{3,4'} = 5.6$ Hz, H-3'), 4.35 (dd, $J_{4,5'} = 2.36$ Hz, H-4'), 4.27 (dd, $J_{2,3'} = 2.19$ Hz, H-2'), 4.15 (m, H-6'a), 3.96 (m, H-5'), 3.84 (dd, $J_{6'a,6'b} = 14.6$ Hz, H-6'b), 1.38 (CH_3), 1.30 (s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.21 (s, CH_3);

5 hétérocycle : δ 7.63 (d, $J_{5,6} = 7.5$ Hz, H-6), 7.42 - 7.30 (m, 5H, Ph), 6.16 (d, $J_{5,6} = 7.6$ Hz, H-5), 4.99 (2 dd, $J_{\text{Ha,Hb}} = 11.1$, $\text{H}_a \text{CH}_2\text{-Ph}$, $\text{H}_b \text{CH}_2\text{-Ph}$), 2.18 (s, CH_3).

RMN ^{13}C sucres : δ 108.7 (C_{lp}), 107.9 (C_{lp}), 95.5 (C-1'), 70.3 (C-2'), 70.1 (C-3'), 69.6 (C-4'), 67.2 (C-5'), 52.2 (C-6'), 25.9 (CH_3), 25.6 (CH_3), 24.6 (CH_3), 24.2 (CH_3);

hétérocycle : δ 171.9 (C-4), 144.9 (C-2), 141.2 (C-3), 139.7 (C-6), 137.7 (C_{lpso}), 128.2 ($2 \times \text{C}_{\text{ortho}}$), 128.0 ($2 \times \text{C}_{\text{meta}}$), 127.7 (C_{para}), 115.7 (C-5), 71.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 12.1 (CH_3)

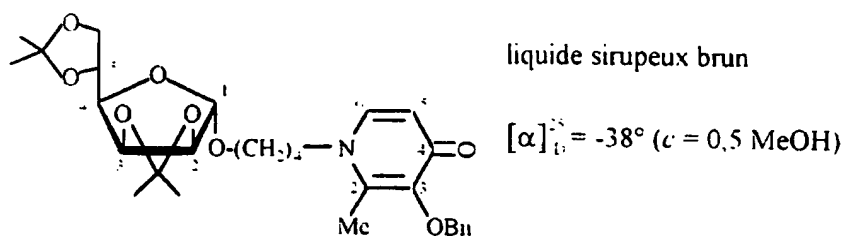
10

Exemple 7 : Synthèse du 1-(2',3',5',6'-di-(-)-isopropylidène- α -D-mannofuranoside de but-4-yl)-2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one (noté : 2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one de diacetonemannoside de butyle) (7)

15

Le 2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(1H)-one de diacetonemannoside de butyle est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 2. A partir de 2.00 g (6.04 mmol) de diacetonemannoside de 4'-aminobutyle, on isole après chromatographie sur gel de silice avec un mélange acétone-eau 90/10 v/v 1.72 g (3.25 mmol) de 2-méthyl-3-

benzyloxypyridin-4(1H)-one de diacétone-mannoside de butyle, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN. Rendement : 54%



7

RMN ^1H sucres : δ 4,95 (s, H-1'), 4,73 (dd, $J_{3,4} = 3,5$ Hz, H-3'), 4,52 (d, $J_{2,3} = 5,8$ Hz, H-2'), 4,26 (dd, $J_{5,6a} = 6,1$ Hz, H-5'), 4,01 (dd, $J_{6a,6b} = 8,4$ Hz, $J_{5,6b} = 6,8$ Hz, H-6_a), 3,88-3,82 (m, H-6_b, H-4', H-4''), 3,54 (dd, $J_{1''a,1''b} = 7,1$ Hz, H-1''_a), 3,43 (dd, $J_{1''a,2''} = 3,9$ Hz, H-1''_b), 1,59-1,45 (m, H-2'', H-3''), 1,35 (s, CH₃), 1,32 (s, CH₃), 1,26 (s, CH₃), 1,24 (s, CH₃).

hétérocycle : δ 7,56 (d, $J_{5,6} = 7,4$ Hz, H-6), 7,41 - 7,30 (m, 5H, Ph), 6,14 (d, $J_{5,6} = 7,5$ Hz, H-5), 5,03 (m, CH₂-Ph), 2,14 (s, CH₃).

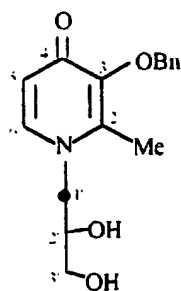
10 RMN ^{13}C sucres : δ 111,5 (C_{1p}), 108,0 (C_{1p}), 105,6 (C-1'), 84,3 (C-2'), 79,7 (C-4'), 78,9 (C-3'), 72,4 (C-5'), 66,0 (C-1''), 65,9 (C-6'), 52,3 (C-4''), 26,9 - 25,6 (C-2'', C-3''), 26,4 (CH₃), 25,6 (CH₃), 25,0 (CH₃), 24,2 (CH₃).

hétérocycle : δ 171,7 (C-4), 145,2 (C-2), 140,3 (C-3), 139,2 (C-6), 137,7 (C_{1pso}), 128,3 (2x C_{ortho}), 128,0 (2x C_{méta}), 127,6 (C_{para}), 115,9 (C-5), 71,6 (CH₂-Ph), 11,7 (CH₃).

15 Exemple 8 Synthèse du 1-glycéryl-2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(1H)-one (noté 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(1H)-one glycérol) (8)

35,6 g (165 mmol, 1,5 éq) de 2-méthyl-3-benzyloxy-4-pyranone, 10 g (110 mmol) de 1-amino-1-désoxy-glycérol sont introduits dans 600 mL d'un mélange éthanol-eau 50/50 puis on ajoute 14 mL d'une solution aqueuse de soude (2N). Le milieu réactionnel est alors

- porte sous agitation au reflux pendant 48 heures. On laisse refroidir le milieu réactionnel puis on ajoute une solution de HCl concentré jusqu'à pH=1. Après évaporation de l'éthanol, on extrait le résidu par de l'éther éthylique (3 x 100 mL) afin d'éliminer l'excès de 2-méthyl-3-benzoyloxy-4-pyranone. La phase aqueuse est amenée à neutralité par addition d'une
- 5 solution aqueuse de NaOH puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par un minimum d'eau. On isole par précipitation 12.7 g (43.9 mmol) de 2-méthyl-3-benzoyloxypyridin-4(1H)-one de glycérol, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN. Rendement 40%



8

poudre beige

F = 80-82°C

Rf = 0.4 (Ph-CH₃-MeOH : 2 : 1)

- 10 RMN ¹H : sucré : δ 3.93 (d, J_{1a,1b}=12.1 Hz, H-1'_a), 3.72 (d, H-1'_b), 3.79 (massif, H-2'), 3.48 (m, H_{3a}, H_{3b}).

hétérocycle : δ 7.38 (d, J_{5,6} = 7.15 Hz, H-6), 7.26 - 7.09 (m, 5H Ph), 6.20 (d, J_{5,6} = 7.15 Hz, H-5), 4.93 (d, J_{H_a,H_b}=12.1, H_a CH₂-Ph), 4.84 (d, H_b CH₂-Ph), 2.06 (s, CH₃).

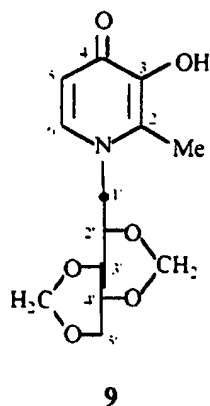
RMN ¹³C : sucré : δ 70.4 (C-2'), 63.8 (C-3'), 56.8 (C-1')

- 15 hétérocycle : δ 171.9 (C-4), 144.9 (C-2), 141.1 (C-3), 140.0 (C-6), 137.6 (C_{ipso}).

128.8 (2xC_{méta}), 128.3 (2xC_{ortho}), 128.2 (C_{para}), 115.9 (C-5), 73.3 (CH₂-Ph), 12.7 (CH₃)

Exemple 9 : Synthèse du 1-(2',4' 3',5'-di-(*l*)-méthylène-xylityl)-2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*l*H)-one (noté 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*l*H)-one de diméthylénexylitol) (9)

1.00 g (2.68 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(*l*H)-one de diméthylénexylitol sont introduits dans le mélange 10 mL éthanol - 2 mL H₂O et l'on
 5 ajoute 0.11 g de Pd/C à 10%. Le milieu réactionnel est soumis à l'hydrogénolyse catalytique sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. A la fin de cette hydrogénolyse, on filtre le milieu réactionnel. La solution est évaporée sous pression réduite et on isole après extraction et recristallisation dans un mélange hexane-acétone 589 mg (2.09 mmol) de 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*l*H)-one de diméthylénexylitol, pur d'après les analyses
 10 chromatographiques et RMN. Rendement 78%



poudre blanche

F = 272°C

R_f = 0.13 (Ph-H-MeOH, 4/1)

RMN ¹H : sucres : δ 5.01 (dd, J_{H,H} = 6.3, CH₂), 4.69 (dd, J_{H,H} = 6.3, CH₂), 4.16-3.62 (massif, H-1', H-2', H-4', H-5', H-3'),

hétérocycle : δ 7.48 (d, J_{5,6} = 7.3 Hz, H-6), 6.10 (d, J_{5,6} = 7.3 Hz, H-5), 2.21 (s, CH₃),

RMN ¹³C : sucres : δ 92.0 (CH₂), 91.8 (CH₂), 75.9 (C-3'), 69.4 (C-2'), 69.4 (C-4'), 68.5 (C-5'), 52.6 (C-1'),

hétérocycle : δ 170.0 (C-4), 145.1 (C-2), 138.4 (C-6), 128.9 (C-3), 110.3 (C-

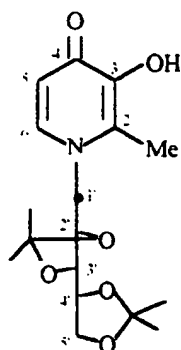
5) 11.5 (CH₃)

IR (KBr) 3147, 1627 cm⁻¹.

UV (MeOH) λ_{max} = 298 nm, log ϵ = 3.04

Exemple 10 Synthèse du 1-(2',3' 4',5'-di-(*l*)-isopropylidène-xylityl)-2-méthyl-3-
5 hydroxypyridin-4(*lH*)-one (noté 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*lH*)-one de
diacétonexylitol) (10)

Le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*lH*)-one de diacétonexylitol est préparé selon la
methode decrite dans l'exemple 9 A partir de 1,50 g (3,49 mmol) de 2-méthyl-3-
benzyloxypyridin-4(*lH*)-one de diacétonexylitol on isole après extraction et recristallisation
10 dans le mélange hexane- acétone 604 mg (1,78 mmol) de 2-méthyl-3-hydroxypyridin-
4(*lH*)-one de diacétonexylitol, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN
Rendement 51%



10

poudre blanche

F = 228°C

Rf = 0.24 (Ph-H-MeOH ; 4:1)

RMN ¹H sucres δ 4.23-4.05 (massif, H-1'_a, H-1'_b, H-2', H-4', H-5'_a), 3.84 (dd, J_{2',3'} =
15 7.6 Hz, J_{2',3'} = 7, H-3'), 3.72 (dd, H-5'_b), 1.33 (s, CH₃), 1.31 (s, CH₃), 1.29 (s, CH₃),
1.29 (s, CH₃).

hétérocycle δ 7.54 (d, J_{5,6} = 7.6 Hz, H-6), 7.42 - 7.31 (m, 5H Ph), 6.21 (d,

$J_{5,6} = 7.6$ Hz, H-5), 5.02 (2 dd, H_a CH₂-Ph), H_b CH₂-Ph), 2.20 (s, CH₃).

RMN ¹³C sucres : δ 109.4 (C_{lp}), 108.7 (C_{lp}), 77.5 (C-3'), 76.1 (C-2'), 73.9 (C-4'), 64.8 (C-5'), 54.2 (C-1'), 26.7 (CH₃), 26.5 (CH₃), 25.9 (CH₃), 25.3 (CH₃).

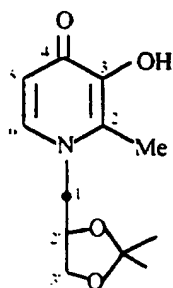
hétérocycle : δ 171.9 (C-4), 144.9 (C-2), 141.0 (C-3), 140.0 (C-6), 137.6 (C_{lpsu}), 128.4 (2x C_{ortho}), 128.1 (2x C_{meta}), 127.7 (C_{para}), 115.7 (C-5), 71.7 (CH₂-Ph), 13.3 (CH₃)

IR (KBr) : 3183, 1626 cm⁻¹.

UV (MeOH) : $\lambda_{\max} = 299$ nm, log $\epsilon = 3.04$

Exemple 11 : Synthèse du 1-(2',3'-*O*-isopropylidène-glycéryl)-2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one (noté : 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one de solkétal) (11)

Le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one de solkétal est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 9. A partir de 1.00 g (3.04 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(*1H*)-one de solkétal, on isole après extraction et recristallisation dans un mélange hexane-acétone 545 mg (2.28 mmol) de 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one de solkétal pur d'après les analyses chromatographiques et RMN. Rendement : 75%



11

poudre blanche

F = 165°C

R_f = 0.23 (Ph-H-MeOH : 4:1)

RMN ¹H sucres : δ 4.30 (m, H-2'), 4.21 - 3.93 (massif, H-1'_a, H-1'_b, H-3'_a), 3.65 (dd, $J_{2,3} = 6.2$ Hz), 1.32 (s, CH₃), 1.24 (s, CH₃).

hétérocycle δ 7,55 (d, $J_{5,6} = 7,4$ Hz, H-6), 7,42 - 7,32 (m, 5H Ph), 6,16 (d, $J_{5,6} = 7,6$ Hz, H-5), 5,02 (2 dd, H_a CH₂-Ph), H_b CH₂-Ph), 2,19 (s, CH₃);

RMN ¹³C sucré δ 109,1 (C_{1p}), 74,5 (C-2'), 65,6 (C-3'), 54,7 (C-1'), 26,2 (CH₃), 25,1 (CH₃).

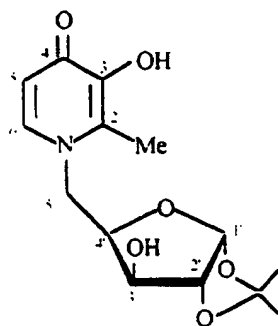
5 hétérocycle δ 170,0 (C-4), 145,1 (C-2), 139,2 (C-6), 129,1 (C-3), 110,4 (C-5), 11,7 (CH₃)

IR (KBr) 3130, 1630 cm⁻¹.

UV (MeOH) $\lambda_{max} = 298$ nm, log $\epsilon = 3,03$.

Exemple 12 Synthèse du 1-(1',2'-O-isopropylidène- α -D-xylofuranos-5-yl)-2-méthyl-3-hydroxypyridin-4-(1H)-one (noté : 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4-(1H)-one de monoacétonexylose) (12)

Le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4-(1H)-one de monoacétonexylose est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 9. A partir de 1,00 g (2,58 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4-(1H)-one de monoacétonexylose, on isole après extraction et
15 recrystallisation dans un mélange hexane-acétone 545 mg (1,83 mmol) de 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4-(1H)-one de monoacétonexylose, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN. Rendement : 71%.



12

poudre blanche

F = 233°C

R_f = 0,21 (Ph-H-MeOH ; 4/1)

RMN ^1H sucres : δ 5.87 (d, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1'), 4.46 (d, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, H-2'), 4.22 - 4.05 (massif, H-3', H-4', H-5'), 1.33 (CH_3), 1.21 (s, CH_3),

hétérocycle : δ 7.57 (d, $J_{5,6} = 9.3$ Hz, H-6), 6.14 (d, H-5), 2.30 (s, CH_3),

RMN ^{13}C sucres : δ 110.7 (C_{1p}), 104.3 (C-1'), 84.7 (C-2'), 79.6 (C-3'), 73.5 (C-4'), 51.6 (C-5'), 26.5 (CH_3), 25.9 (CH_3),

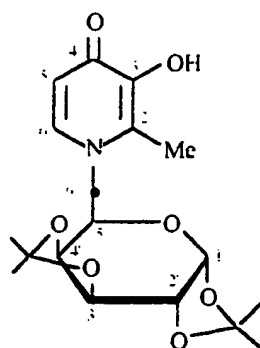
hétérocycle : δ 169.9 (C-4), 145.1 (C-2), 139.9 (C-6), 129.2 (C-3), 110.7 (C-5), 12.2 (CH_3)

IR (KBr) : 3178, 1635 cm^{-1}

UV (MeOH) : $\lambda_{\text{max}} = 298$ nm, $\log \epsilon = 3.04$.

- 10 Exemple 13 : Synthèse du 1-(1',2' : 3',4'-di-(*O*)-isopropylidène- α -D-galactopyranos-6-yl)-2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*H*)-one (noté 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*H*)-one diacétonegalactose) (13)

- 15 Le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*H*)-one diacétonegalactose est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 9. A partir de 900 mg (1.97 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(*H*)-one diacétonegalactose, on isole après extraction et recristallisation dans un mélange hexane-acétone 521 mg (1.42 mmol) de 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*H*)-one diacétonegalactose, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN. Rendement 72%.



13

poudre brune

 $[\alpha]_D^{25} = -60^\circ$ ($c = 0.9$, MeOH)

F = 90°C

Rf = 0.29 (Ph-H-MeOH ; 4:1)

RMN ^1H sucres : δ 5.41 (d, $J_{1,2'} = 4.9$ Hz, H-1'), 4.64 (dd, $J_{3,4'} = 7.7$ Hz, H-3'), 4.33 (dd, $J_{4,5'} = 7.7$ Hz, H-4'), 4.25 (dd, $J_{2,3'} = 2.19$ Hz, H-2'), 4.08 (m, H-6'a), 3.98 (m, H-5'), 3.87 (dd, H-6'b), 1.38 (CH_3), 1.29 (s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.22 (s, CH_3).

hétérocycle : δ 7.61 (d, $J_{5,6} = 7.3$ Hz, H-6), 6.15 (d, $J_{5,6} = 7.4$ Hz, H-5), 2.22 (s, CH_3).

RMN ^{13}C sucres : δ 108.7 ($\text{C}_{1\text{p}}$), 107.9 ($\text{C}_{1\text{p}}$), 95.5 (C-1'), 70.4 (C-2'), 70.1 (C-3'), 69.5 (C-4'), 67.2 (C-5'), 52.3 (C-6'), 25.9 (CH_3), 25.6 (CH_3), 24.6 (CH_3), 24.3 (CH_3).

hétérocycle : δ 168.7 (C-4), 145.3 (C-2), 137.8 (C-6), 129.8 (C-3), 110.5 (C-5), 11.6 (CH_3).

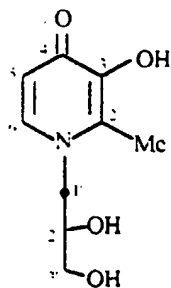
10 IR (KBr) : 3176, 1632 cm^{-1}

UV (MeOH) $\lambda_{\text{max}} = 298$ nm, $\log \epsilon = 3.04$.

Exemple 14 Synthèse du 1-glycéryl-2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one (noté 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one glycérol) (14)

4.2 g (14.5 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(1H)-one de glycérol sont introduits dans le mélange 54 mL éthanol - 6 mL H_2O et l'on ajoute 0.11 g de Pd/C à 10%. Le milieu réactionnel est soumis à l'hydrogénolyse catalytique sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. A la fin de cette hydrogénolyse, on filtre le milieu réactionnel

Le Pd/C filtré est lavé par EtOH puis le filtrat est évaporée sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans un mélange MeOH-acétate d'éthyle pour conduire à 2,05 g (10,3 mmol) de 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de glycérol, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN. Rendement 71%.



poudre blanche

F = 179°C

R_f = 0,1 (Ph-H-MeOH, 4:1)

14

RMN ¹H sucres δ 4,15 (d, J_{1',2'} = 13,7 Hz, H-1'), 3,74 (dd, J_{1',2'} = 8,7 Hz, H-1'), 3,67 (massif, H-2'), 3,42 (dd, J_{3',4'} = 10,7 Hz, J_{3',2'} = 4,2 Hz, H-3'), 3,30 (dd, J_{3',2'} = 6,4 Hz, H-3'),

hétérocycle δ 7,47 (d, J_{5,6} = 7,35 Hz, H-6), 6,11 (d, H-5), 2,30 (s, CH₃).

10 RMN ¹³C sucres δ 70,6 (C-2'), 63,2 (C-3'), 55,7 (C-1'),

hétérocycle δ 168,8 (C-4), 145,1 (C-2), 138,5 (C-6), 129,3 (C-3), 110,1 (C-5), 11,6 (CH₃).

IR (KBr) : 3130, 1630 cm⁻¹.

UV (MeOH) λ_{max} = 298 nm, log ε = 3,03

15 Exemple 15 Synthèse du 1-(2',4' : 3',5'-di-(*l*)-méthylène-xylityl)-2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one (noté 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de diméthylénexylitol) (9) par hydrogénolyse en milieu acide

1,00 g (2,68 mmol) de composé 2-méthyl-3-benzyloxypyridin-4(1H)-one de

diméthylénexylitol sont introduits dans le mélange 10 mL éthanol - 2 mL H₂O. on ajoute 0.08 g de Pd/C à 10% et le pH de la solution est ajusté à pH=1 avec une solution de HCl concentré. Le milieu réactionnel est alors soumis à l'hydrogénolyse catalytique sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. A la fin de cette hydrogénolyse, on filtre le milieu réactionnel. On ajoute 25 mL d'eau au résidu et la solution est neutralisée par addition d'une solution aqueuse de soude. On extrait le milieu réactionnel par 2x20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous pression réduite. On isole 509 mg (1,80 mmol) de 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one de diméthylénexylitol pur d'après les analyses chromatographiques et RMN. Rendement : 67%.

Les constantes physiques sont identiques à celles décrites dans l'exemple 9.

Exemple 16 Synthèse du 1-glycéryl-2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one (noté 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one glycérol) (14) par hydrogénolyse en milieu acide

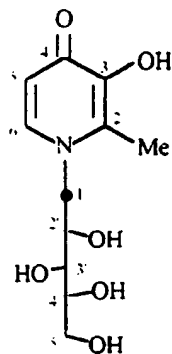
Le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one glycérol est préparé à partir du 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one solkétal selon la méthode décrite dans l'exemple 15. Le protocole d'extraction et de purification est le suivant : filtration du catalyseur, addition d'eau puis élimination du solvant organique, lyophilisation, reprise du résidu par un solvant organique, neutralisation par résine Dowex OH⁻, filtration puis évaporation du solvant. A partir de 1,00 g (3,04 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxy-pyridin-4(*1H*)-one solkétal, on isole 790 mg (2,73 mmol) de 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one glycérol, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN. Rendement : 90%.

Les constantes physiques sont identiques à celles décrites dans l'exemple 14.

Exemple 17 Synthèse du 1-xylityl-2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one (noté 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one xylitol) (17) par hydrogénolyse en milieu acide

Le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one xylitol est préparé à partir du 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one diacétonexylitol (2) selon la méthode décrite dans l'exemple 16.

A partir de 10,1 g (23,5 mmol) de 2-méthyl-3-benzyloxy pyridin-4(1H)-one diacétonexylitol, on isole 4,25 g (16,3 mmol) de 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one xylitol, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN. Rendement 69%



poudre blanche

F = 184°C

17

RMN ^{13}C sucres δ 71,2-70,9 (C-2'-C-4'), 62,4 (C-5'), 55,7 (C-1')

5 hétérocycle δ 168,8 (C-4), 144,9 (C-2), 141,0 (C-3), 138,4 (C-6), 110,1 (C-5), 11,6 (CH₃).

Exemple 18 : Complexation avec Fe^{III}

10 L'étude de la complexation vis-à-vis de Fe^{III} des différents ligands a été étudiée sur un spectrophotomètre JASCO V-530 piloté via un micro-ordinateur doté de programmes d'acquisition et d'analyse. Les propriétés chélatantes des 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one solkétal (11), 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one glycérol (14), 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de diacétonexylitol (10) et 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-
 15 one de xylitol (17) et du 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de monoacétonexylose (12) ont été comparées à celles du 1,2-diméthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one (noté Défériprone ou L1) en utilisant une méthode spectrophotométrique UV.

Les échantillons ont été préparés comme suit

- préparation de solutions de ligands dans H_2O à la concentration de $3.6 \cdot 10^{-3}$ M.
- préparation d'une solution aqueuse de Fe^{III} à $1.2 \cdot 10^{-3}$ M à partir de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$

La gamme d'échantillons est obtenue par mélange des deux solutions de ligands dans

5 les proportions suivantes :

	1 mL de $FeCl_3$ à $1.2 \cdot 10^{-3}$ M	+ 0,2 mL de ligand à $3.6 \cdot 10^{-3}$ M	+ 0.8 mL d' H_2O
	1 mL " "	+ 0,6 mL " "	+ 0.4 mL "
	" " "	+ 0,7 mL " "	+ 0.3 mL "
	" " "	+ 0,8 mL " "	+ 0.2 mL "
10	" " "	+ 1 mL " "	

Ainsi la gamme d'échantillon obtenue présente respectivement les valeurs de R_v suivantes : 0,2 ; 0,4 ; 0,6 ; 0,7 ; 0,8 ; 1. La solubilité du 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de diacetonexylitol (10) dans l'eau étant faible, sa complexation vis-à-vis de Fe^{III} a été évaluée à partir d'une solution aqueuse de chlorhydrate à $3.6 \cdot 10^{-3}$ M. Cette dernière a été

15 obtenue par addition d'une quantité stoechiométrique de HCl.

Les spectres des solutions de ligand d'une part, de $FeCl_3$ d'autre part, présentent un seul pic d'absorption et sont caractérisés par

- Défériprone® et dérivés 10-12, 14 et 17 : $\lambda_{max} = 293-296$ nm;
- $FeCl_3$: $\lambda_{max} = 302$ nm

20 La chélation est instantanée et se traduit par l'apparition d'une coloration violette des le mélange des deux solutions. Les solutions restent limpides et aucune précipitation n'est observée.

Un contrôle de la DO au cours du temps (planche hors texte, figure 9) souligne la stabilité du complexe ainsi que sa formation immédiate et quantitative

Les spectres des différents mélanges indiquent l'apparition d'un maximum d'absorption à un λ_{max} voisin de 500 nm.

- 5 Quelle que soit la nature du ligand, la courbe $DO = f(R_v)$ obtenue est assimilable à une droite dans la gamme de R compris entre 0 et 0.7 (planches hors texte, figures 1 à 8)

A l'exception du 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*IH*)-one de xylitol (17) (planche hors texte n°8/16), au-delà du rapport $R_v = 0.7$, la courbe évolue vers une asymptote avec des valeurs de DO généralement supérieures à 1.5

- 10 Ce palier n'est pas imputable aux valeurs de DO élevées constatées au-delà de $R_v = 0.6$ car le diagramme obtenu après dilution des échantillons au 1/10 est identique aux valeurs de DO près, conserve le même aspect (exemples du L1 (planche hors texte, figure 2) et 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*IH*)-one de glycérol(14) (planche hors texte, figure 5))

- 15 Ce phénomène asymptotique n'est pas constaté pour 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*IH*)-one de xylitol qui présente une variation linéaire pour l'ensemble des valeurs de R_v allant de 0 à 1. Les équations des droites obtenues pour l'ensemble des produits sont rassemblées dans le tableau ci-après

Ligand	Equation de droite	Domaine de calcul
1,2-diméthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one	$DO = 3,034 R_v - 0,027$ $r = 0,995$	$0 < R_v < 0,6$
2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de diacétone xylitol (10)	$DO = 3,125 R_v + 0,035$ $r = 0,984$	$0 < R_v < 1$
2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de xylitol (17)	$DO = 1,996 R_v + 0,044$ $r = 0,992$	$0 < R_v < 1$
2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de solkétal (11)	$DO = 3,189 R_v - 0,110$ $r = 0,988$	$0 < R_v < 0,7$
2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de glycérol (14)	$DO = 3,315 R_v - 0,032$ $r = 0,996$	$0 < R_v < 0,6$
2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one (12) de monoacétone xylose	$DO = 2,943 R_v + 0,010$ $r = 0,996$	$0 < R_v < 1$

Exemple 19 : Toxicité aiguë chez la Souris

Les toxicités aiguës des composés 10-12, 14 et 17 ainsi que celles du L1 ont été évaluées chez la Souris.

Les échantillons sont mis en solution soit dans l'eau, soit dans le mélange eau-DMSO (3/2 v/v) de façon à obtenir des solutions de concentrations variables, inférieures ou égales à 130 g.L⁻¹. Les volumes injectés sont calculés sur la base de 0.2 mL pour un poids de souris de 20 g.

Le 1,2-diméthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one (L1) a été solubilisé sous

forme de chlorhydrate La toxicité est évaluée à partir de solutions aqueuses tamponnées ou non par NaH_2PO_4 ou encore par Na_2HPO_4 , ou encore après addition d'une quantité stoechiométrique de NaHCO_3 .

Les dérivés 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one de glycérol (14), de
5 xylitol (17), de monoacétonexylose (12) et de solkétal (11) ont été injectés par voie I. V

Le composé 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one de diacétonexylitol (10)
a été injecté par voie I. P

Les résultats rassemblés dans le tableau montrent que .

- le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one de glycérol (14), qui
10 présente une solubilité supérieure à 130 g.L^{-1} dans l'eau, est atoxique à 1300 mg kg^{-1}
contrairement au L1 qui induit une mortalité de 100 % à cette dose;

- le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one de solkétal (11), présente
une toxicité supérieure à celle du L1 et induit des troubles neurophysiologiques.

- le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one de xylitol (17), et le 2-
15 méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one monoacétonexylose (12) présentent les premiers effets
toxiques à 1300 mg kg^{-1} ($^2 \text{ DL } 10$) et s'avèrent donc moins toxiques que le L1.

- le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one de diacétonexylitol (10)
présente une toxicité plus faible que L1 mais est moins soluble aux doses étudiées

Composés	Sexe	Toxicité aiguë chez la Souris $DL_{50} \pm S E$
Li chlorhydrate 1.2-diméthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one	M	$783 \pm 50 \text{ mg.kg}^{-1}$
	F	$868 \pm 86 \text{ mg.kg}^{-1}$
2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de glycérol (14)	M	innocuité totale à 1300 mg.kg^{-1}
	F	(solubilité maximum)
2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de xylitol (17)	M	innocuité totale à 1000 mg.kg^{-1}
	F	(solubilité maximum)
2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de monoacétonexvlose (12)	M	innocuité totale à 1300 mg.kg^{-1}
	F	$DL_{10} = 1000 \text{ mg.kg}^{-1}$
2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de solkétal (11)	M	$817 \pm 75 \text{ mg.kg}^{-1}$
	F	$745 \pm 84 \text{ mg.kg}^{-1}$
2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de diacétonexylitol (10)	M	> 650 mg.kg^{-1} (I. P)
	F	

Tableau 1-A -Toxicité aigüe du chlorhydrate de 1,2-diméthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one (L1) par voie I. V. chez la Souris femelle.

Dose (mg/kg)	Solvant (0.2 mL/20 g)	pH	Nbre de souris	Effets secondaires	†	Délais de mortalité
1300 ^b	eau	2.0	3	irritation à l'injection. tétanie	3	20 sec., 10 sec., 10 sec.
650 ^b	eau	2.1	5	convulsions (8/8)	5	54 sec., 30 sec., 20 sec., 25 sec., 26 sec.
325 ^b	eau	2.5	5	irritation à l'injection. diminution spontanée de l'activité 2 - 4 min. (5/5)	0	-
650 ^c	NaHCO ₃ aq.	7	5	diminution spontanée de l'activité qq min. avant la mort (5/5)	5	5h45, 6h, 5h, 4h, 5h45
650 ^b	Tampon Na ₂ HPO ₄	3	3	irritation à l'injection. tétanie	3	50 sec., 30 sec., 35 sec.
-	Tampon Na ₂ HPO ₄	3	3	choc. convulsions (6/6)	3	50 sec., 50 sec., 45 sec.
1300	Tampon Na ₂ HPO ₄	4	5	irritation à l'injection.	5	3 min., 4 min., 4min., 5 min., 7 min.
1050	Tampon Na ₂ HPO ₄	4	10	diminution spontanée de l'activité qq min. avant la mort avec convulsions	9	3 min., 6 min., 7 min., 9 min., 1h, 3h, 4h, 5h, 6h
850	Tampon Na ₂ HPO ₄	4	10		5	3 min., 3 min., 5 min., 5h, 5h

650	Tampon Na ₂ HPO ₄	4	10		2	1h, 5h
525	Tampon Na ₂ HPO ₄	4	5		0	-
-	Tampon Na ₂ HPO ₄	4	5	irritation à l'injection (5/5)	0	-

⇒ Mortalité

^a doses calculées en équivalent L1 (1.65 g.kg⁻¹ chlorhydrate de L1 correspondant à 1.30 g.kg⁻¹ L1)

5 ^b solutions filtrées injectées I.V

^c solutions non filtrées injectées I.P

Tableau 1-B -Toxicité aigüe du chlorhydrate de 1,2-diméthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one (L1) par voie I. V. chez la Souris mâle.

Dose (mg/kg)	Solvant (0.2 mL/20 g)	pH	Nbre de souris	Effets secondaires	☞	Délais de mortalité
1300	Tampon Na ₂ HPO ₄	4	5	irritation à l'injection. diminution spontanée de l'activité qq min avant la mort avec convulsions	5	3 min. 3 min. 3 min. 6 min. 8 min.
1050	Tampon Na ₂ HPO ₄	4	10		10	3 min. 3 min. 6 min. 7 min. 7 min. 10 min. 1h. 1h. 2h. 2h
850	Tampon Na ₂ HPO ₄	4	10		5	6 min. 7 min. 7 min. 5h. 5h
650	Tampon Na ₂ HPO ₄	4	10		2	12 min. 5h
525	Tampon Na ₂ HPO ₄	4	5		0	-
-	Tampon Na ₂ HPO ₄	4	5		0	-

5 ☞ Mortalité

a doses calculées en équivalent L1 (1.65 g kg⁻¹ chlorhydrate de L1 correspondant à 130 g kg⁻¹ L1)

b solutions filtrées injectées I.V

Tableau 2 - Toxicité aigüe du 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de glycérol (14) par voie I. V. chez la Souris.

Dose (mg/kg)	Solvant (0.2 mL/20 g)	Nbre de souris	Effets secondaires	☛	Délais de mortalité	Sexe
1300*	eau	5	aucun (5/5)	0	-	M
1300*	eau	5	aucun (5/5)	0	-	F
1300	eau 60/DMSO 40	5	aucun (5/5)	0	-	M
1300	eau 60/DMSO 40	5	aucun (4/5) ^a	0	-	F
-	eau 60/DMSO 40	5	1 min. de dispnée	0	-	M
-	eau 60/DMSO 40	5	apparaissant 30 sec. après l'injection(5/5)	0	-	F

5

☛ : Mortalité

* solution filtrée

a le seul effet secondaire observé chez une souris est dû au DMSO

Tableau 3 - Toxicité aigüe du 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de xylitol (17) par voie I. V. chez la Souris.

Dose (mg/kg)	Solvant (0.2 mL/20 g)	Nbre de souris	Effets secondaires	☼	délais de mortalité	Sexe
650*	eau	5	aucun(5/5)	0	-	M
650*	eau	5	aucun(5/5)	0	-	F
1000*	eau	5	aucun(5/5)	0	-	M
1000*	eau	5	aucun(5/5)	0	-	F
1000*	eau 60/DMSO 40	5	1 min. de dispnée apparaissant	0	-	M
1000*	eau 60/DMSO 40	5	30 sec. après injection (20/20)	0	-	F
1300*	eau 60/DMSO 40	5	baisse transitoire	0	-	M
1300*	eau 60/DMSO 40	5	d'activité spontanée ^a	0	-	F

5

☼ : Mortalité

* solution filtrée

^a : l'activité spontanée a commencé à décroître significativement, en général, 2 heures après l'injection. Ce comportement anormal apparaît en général dans les 5 heures

10 suivantes (20/20)

Tableau 4 - Toxicité aigüe du 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de monoacétonexylose (12) par voie I. V. chez la Souris.

Dose (mg/kg)	Solvant (0.2 mL/20 g)	Nbre de souris	Effets secondaires	♂	délais de mortalité	Sexe
1000*	eau 60/DMSO 40	5	dispnée apparaissant 30 sec.	0	-	M
1000*	eau 60/DMSO 40	5		1	4 min. (déficiente respiratoire)	F
1000* (dose doublée)	eau 60/DMSO 40	5	après injection et maintenue	0	-	F
1300	eau 60/DMSO 40	5	entre 1 et 3 min.	0	-	M
1300	eau 60/DMSO 40	5	quelle que soit la dose utilisée	1	entre 6 et 18 h (mort durant la nuit)	F
1300 (dose doublée)	eau 60/DMSO 40	5		0	-	F

5

♂ Mortalité

* solution filtrée

Tableau 5 - Toxicité aiguë du 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de solkétal (11) par voie d'injection I. V. chez la Souris.

Dose (mg/kg)	Solvant (0.2 mL/20 g)	Nbre de souris	Effets secondaires	†	Délais de mortalité	Sexe
500*	eau 60/DMSO 40	5	1 min. phase	0	-	M
500*	eau 60/DMSO 40	5	de désordre convulsif suivi de	0	-	F
650*	eau 60/DMSO 40	5	3 min. à 7 min.	1	3 min.	M
650*	eau 60/DMSO 40	5	de baisse	0	-	F
800*	eau 60/DMSO 40	5	d'activité	2	5, 4 min	M
800*	eau 60/DMSO 40	5	spontanée (30/30)	2	7, 7 min	F
1000*	eau 60/DMSO 40	5	1 min. de phase convulsive suivie	4	1, 3, 6, 120 min	M
1000*	eau 60/DMSO 40	5	de 10 min. de baisse d'activité spontanée (10/10)	4	1, 5, 5, 7, min	F
1300	eau 60/DMSO 40	5	mort précédée d'une phase convulsive marquée	5	30 secondes	M
1300	eau 60/DMSO 40	5	(10/10)	5	to 90 sec.	F

5

† Mortalité

* solution filtrée

Tableau 6 - Toxicité aiguë du 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de diacétonexylitol (10) par voie d'injection I. V. chez la Souris.

Dose (mg/kg)	Solvant (0.2 mL/20 g)	Nbre de souris	Effets secondaires	♂	Délais de mortalité	Sexe
325 ^a	eau 60/DMSO 40	5	aucun (5/5) ^c	0	-	M
325 ^a	eau 60/DMSO 40	5	aucun (5/5) ^c	0	-	F
650 ^a	eau 60/DMSO 40	5	aucun (5/5) ^c	0	-	M
650 ^a	eau 60/DMSO 40	5	aucun (5/5) ^c	0	-	F
-	eau 60/DMSO 40 ^b	5	aucun (5/5) ^c	0	-	M
-	eau 60/DMSO 40 ^b	5		0	-	F

5

♂ Mortalité

a liquide sirupeux homogène non filtré, injecté par voie I.P

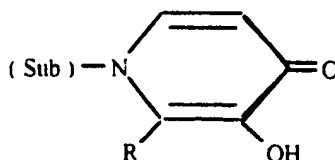
b voie I.P.

c Aucun organe viscéral ne présente de lésion macroscopique chez les souris sacrifiées en fin de période.

10

REVENDEICATIONS

1- Procédé de synthèse régiospécifique de nouveaux dérivés de 3-hydroxypyridin-4(1H)-ones à partir d'aminomonosaccharides ou d'aminoitols, de formule générale



5 dans laquelle R représente un radical, saturé ou non, ramifié ou non, cyclique ou non, avec des groupements carbonés, des hétéroatomes ou non, et Sub représente un dérivé saccharidique ou un itol, cyclique ou non, protégé ou non, dont le squelette hydrocarbure est lié à l'atome d'azote de la pyranone soit directement, soit par l'intermédiaire d'un bras
10 d'espacement.

La présente invention est caractérisée en ce que le procédé comprend

- une première étape (étape a) de protection du groupement 3-hydroxy du dérivé pyranone ;
- une deuxième étape (étape b) de substitution de l'atome d'oxygène intracyclique
15 de la pyranone par l'atome d'azote de la fonction amine de l'aminomonosaccharide ou de l'aminoitol, pour conduire à la 2-R-3-hydroxypyridin-4(1H)-one dérivée du monosaccharide ou de l'itol ;
- une troisième étape (étape c) de déprotection du groupement 3-OH du cycle pyridinone et éventuellement des groupements OH du reste glucidique ou itol. Les
20 groupements OH du reste glucidique peuvent également être déprotégés dans une quatrième étape (étape d).

2- Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le groupement Sub est choisi dans le groupe constitué par hexose, pentose notamment glucose, galactose, mannose, fructose, xylose, hexitol, pentitol, tétrol, glycérol notamment glucitol, galacitol, mannitol, xylitol,
25 erythritol, glycérol

3- Procédé selon la revendication 1 et 2 caractérisé en ce que les conditions opératoires de l'étape (a) visant à protéger le groupement 3-hydroxy du dérivé pyranone se caractérisent en ce que

on fait réagir le dérivé 2-R-3-hydroxypyran-4-one avec au moins un équivalent molaire de dérivé P-X, dans lequel P représente un groupement alkyle, cyclique ou non, ramifié ou non, saturé ou non, ou encore un groupement phényle substitué ou non ou encore un groupement aryle substitué ou non, et X un groupement partant, l'étape (a) de protection étant conduite en présence d'au moins 1 équivalent molaire de base forte choisie par exemple parmi les bases hydroxylées ou encore parmi les alcanates et les sels d'acides faibles, le cation pouvant être monovalent tel que Na^+ , K^+ , Li^+ , Rb^+ , Cs^+ ou encore un cation polyvalent M^{n+} de type alcalino-terreux ou tout autre, le solvant de réaction pouvant être des mélanges hydroalcanoliques, l'alcanol étant choisi par exemple parmi le méthanol, l'éthanol, le propanol ou l'isobutanol ou encore un alcanol seul, ou encore un solvant aprotique polaire choisi par exemple parmi l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPA), le diméthylformamide (DMF), le diméthoxyéthane (DME), le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'acétone, ou encore un mélange de ces derniers, le solvant aprotique polaire pouvant être ou non associé à un solvant aprotique apolaire choisi par exemple parmi les solvants aromatiques, les hydrocarbures ou encore les éthers oxydes ou encore un mélange de ces solvants, l'étape (a) comprenant également les opérations suivantes :

- 20 - élimination du solvant et reprise du résidu par un solvant organique ,
- lavage de la phase organique successivement par une solution aqueuse de base, comme précédemment définie, puis par de l'eau ;
- évaporation des phases organiques précédemment obtenues, pour conduire au dérivé pyranone protégé en -3.

25 4- Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que le groupement P est choisi dans le groupe constitué par alkyle, benzyle et phényle

5- Procédé selon la revendication 3 et 4, caractérisé en ce que X est choisi dans le groupe

constitue par les halogénures et sulfonates notamment chlorure, bromure, iodure, tosylate, mesylate, brosylate, nosylate, triflate

- 6- Procédé selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que les conditions opératoires de l'étape (b) de substitution de l'atome d'oxygène intracyclique de la pyranone par l'atome d'azote de l'aminomonosaccharide ou l'aminogitol se caractérise en ce que

on fait réagir au moins 1 équivalent molaire de la pyranone protégée issue de l'étape (a), en présence d'une base forte comme défini à l'étape (a), sur 1 équivalent molaire de l'aminomonosaccharide ou aminogitol portant le groupement amino soit directement sur le reste saccharidique soit par l'intermédiaire d'un bras d'espacement, le solvant de l'étape (b) pouvant être des mélanges hydroalcanoliques, l'alcanol étant choisi par exemple parmi le méthanol, l'éthanol, le propanol ou l'isobutanol ou encore un alcanol seul, ou encore un solvant aprotique polaire choisi par exemple parmi l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPA), le diméthylformamide (DMF), le diméthoxyéthane (DME), le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'acétone, ou encore un mélange de ces derniers, le solvant aprotique polaire pouvant être ou non associé à un solvant aprotique apolaire choisi par exemple parmi les solvants aromatiques, les hydrocarbures ou encore les étheroxydes ou encore un mélange de ces solvants, l'étape (b) comprenant de plus les opérations suivantes :

- neutralisation de la base par addition d'un acide minéral ou organique ,
- élimination du solvant organique ;
- reprise du résidu par un solvant organique et lavage de la phase organique par de l'eau ,
- évaporation de la phase organique ;
- purification du résidu par recristallisation ou chromatographie.

- 7- Procédé selon les revendications 1 à 6 caractérisé en ce que les conditions opératoires de l'étape (c) de déprotection du cycle pyridinone des composés issus de l'étape (b) se caractérisent en ce que :

la déprotection peut être réalisée par exemple pour P choisi par exemple parmi benzyle, phényle, allyle par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur choisi par exemple parmi Pd/C, ou encore tout autre catalyseur d'hydrogénolyse choisi par exemple parmi les dérivés du platine, les dérivés du nickel, dans un alcanol ou encore un mélange alcanol-eau, l'alcanol étant choisi par exemple parmi le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, ou encore un solvant organique associé ou non à l'eau et permettant la solubilisation du produit déprotégé, choisi par exemple parmi tétrahydrofurane, dioxane.

5 l'étape (c) comprenant, de plus, les opérations suivantes :

- filtration du catalyseur ;
 - 10 - élimination du solvant organique ;
 - purification du résidu par exemple par recristallisation dans par exemple un mélange binaire de solvants organiques choisis par exemple parmi hexane, acétone
- 8- Procédé selon les revendications 1 à 7 caractérisé en ce que l'étape (c) de déprotection du cycle pyridinone des composés issus de l'étape (b) peut être conduite, dans le cas de
- 15 composés à reste saccharidique protégé par des groupements acidolabiles, dans les conditions de l'étape (c) selon la revendication 7 mais en présence d'un catalyseur acide de façon à opérer la déprotection des groupements protecteurs du reste saccharidique de façon "one-pot", le dérivé saccharidique de la 2-R-3-hydroxypyridin-4(*IH*)-one pouvant alors être obtenu soit sous forme de sel d'ammonium par exemple par lyophilisation du brut, soit sous
- 20 forme d'amine après neutralisation du milieu réactionnel par exemple par passage sur résine échangeuse d'ions de nature basique choisie par exemple parmi Dowex® Amberlyst® ou Amberlite®

9- Procédé selon les revendications 1 à 6 caractérisé en ce que l'étape (c) de déprotection du cycle pyridinone des composés issus de l'étape (b) peut être conduite lorsque P est un

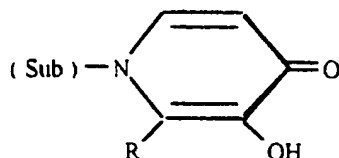
25 groupement allyle, par hydrolyse acidocatalysée, après isomérisation basocatalysée du groupement allyle en groupement propényle, dans les solvants ou mélange de solvants décrits à la revendication 7

10- Procédé selon les revendications 1-7 et 9 caractérisé en ce que les composés issus de

l'étape (c) dont le reste saccharidique possède des groupement hydroxyles protégés peuvent être soumis à une étape (d) de déprotection selon les conditions classiques choisis en fonction de la nature de ces mêmes groupements protecteurs

11- Nouvelles 2-R-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-ones, dérivées de monosaccharides ou d'itols.

5 repondant à la formule suivante



dans laquelle R représente un radical alkyle ou alkylène ou haloalkyle ou haloalkylène, ayant de 1 à 4 atomes de carbone et ayant des hétéroatomes ou non, et Sub représente un dérivé saccharidique, cyclique ou non, protégé ou non, ou encore un itol, cyclique ou non, protégé ou non, dont le squelette hydrocarboné est lié à l'atome d'azote de la pyranone soit directement, soit par l'intermédiaire d'un bras d'espacement de type alkylène ou haloalkylène, droit ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, des hétéroatomes ou non, à l'exception des dérivés de l'arabinose et du ribose portant le reste pyranone sur le site anomérique

15 12- Nouvelles 2-R-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-ones selon la revendication 11, dans lesquelles le groupement Sub est choisi dans le groupe constitué par par hexose, pentose notamment glucose, galactose, mannose, fructose, xylose, hexitol, pentitol, tétrol, glycérol notamment glucitol, galacitol, mannitol, xylitol, érythritol, glycérol.

20 13- Les 1-(2',3' 4',5'-di-(*O*-isopropylidène-xylityl)-2-méthyl-3-benzyloxy)pyridin-4(*1H*)-one et 1-(2',3' 4',5'-di-(*O*-isopropylidène-xylityl)-2-méthyl-3-hydroxy)pyridin-4(*1H*)-one.

14- Les 1-(2',4' 3',5'-di-(*O*-méthylène-xylityl)-2-méthyl-3-benzyloxy)pyridin-4(*1H*)-one et 1-(2',4' 3',5'-di-(*O*-méthylène-xylityl)-2-méthyl-3-hydroxy)pyridin-4(*1H*)-one.

15- Les 1-(1',2'-(*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranos-5-yl)-2-méthyl-3-benzyloxy)pyridin-4(*1H*)-one et 1-(1',2'-(*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranos-5-yl)-2-méthyl-3-hydroxy)pyridin-

4-(*1H*)-one

16- Les 1-(2',3'-(*O*)-isopropylidène-glycéryl)-2-méthyl-3-benzyloxy pyridin-4(*1H*)-one et 1-(2',3'-(*O*)-isopropylidène-glycéryl)-2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one.

17- Le 1-glycéryl-2-méthyl-3-benzyloxy pyridin-4(*1H*)-one

5 18- Les 1-(1',2',3',4'-di-(*O*)-isopropylidène- α -D-galactopyranos-6-yl)-2-méthyl-3-benzyloxy pyridin-4(*1H*)-one et 1-(1',2',3',4'-di-(*O*)-isopropylidène- α -D-galactopyranos-6-yl)-2-méthyl-3-hydroxy pyridin-4(*1H*)-one

19- Le 1-(2',3',5',6'-di-(*O*)-isopropylidène- α -D-mannofuranoside de but-4-yl)-2-méthyl-3-benzyloxy pyridin-4(*1H*)-one.

10 20- Le 1-glycéryl-2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one.

21- Le 1-xylityl-2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one.

22- Chélatants des métaux comprenant les 2-R-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-ones, dérivés de monosaccharides ou d'itols selon l'une quelconque des revendications 11 à 21

23- Médicaments pour le traitement des surcharges toxiques en métaux, notamment Fe^{III} .

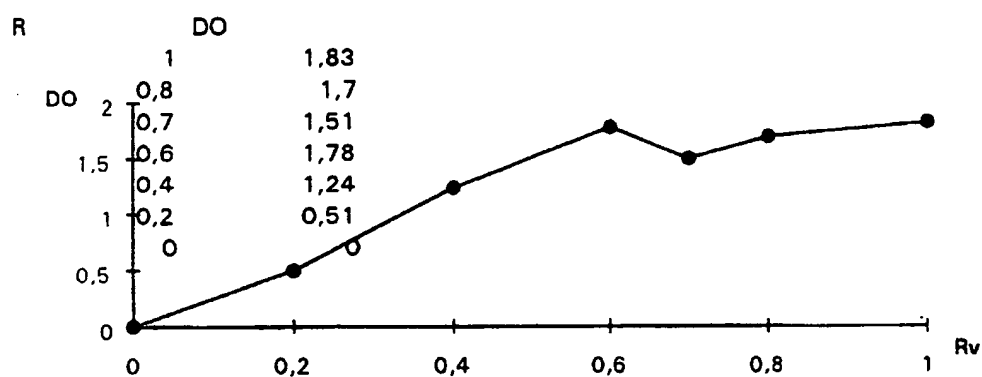
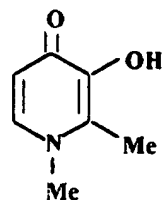
15 comportant une quantité thérapeutiquement efficace de l'un au moins des composés, selon l'une des revendication 11 à 22, dans un véhicule administrable à l'Homme.

24- Utilisation d'un composé selon l'une des revendication 11 à 22, pour la préparation d'un médicaments pour le traitement des surcharges toxiques en métaux, y compris Fe^{III} , et notamment pour le traitement des hémoglobinopathies, la β -thalassémie, la drépanocytose.

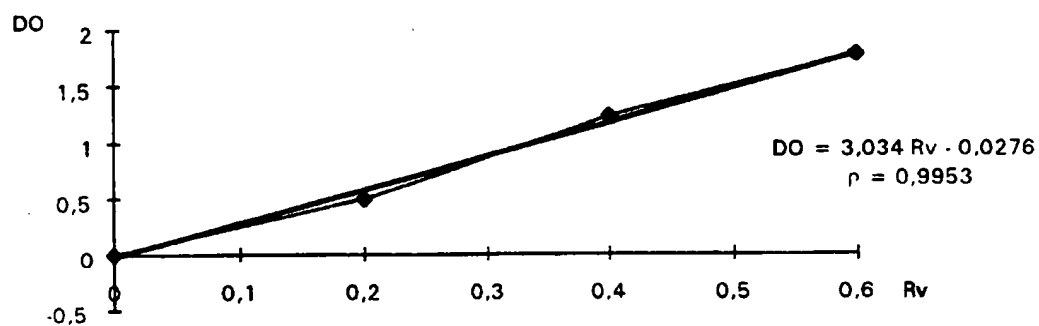
1/9

Figure 1

Variation de DO en fonction de Rv pour le 1,2-diméthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one (L1)



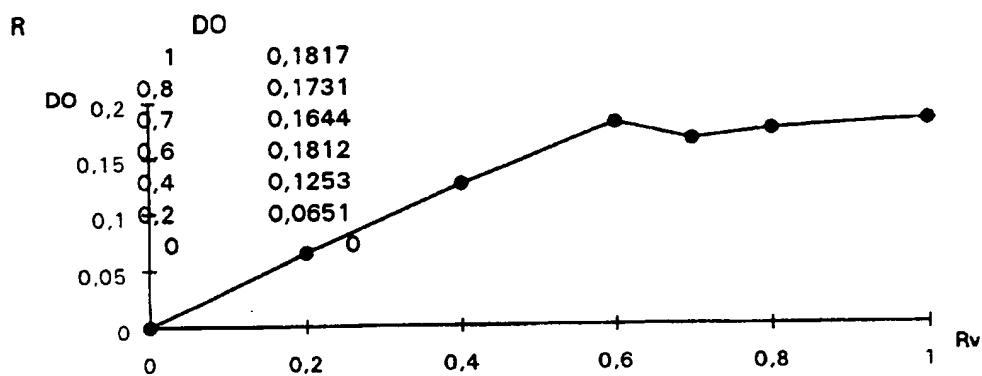
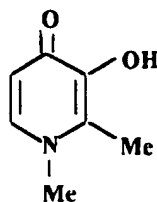
Calcul de la droite



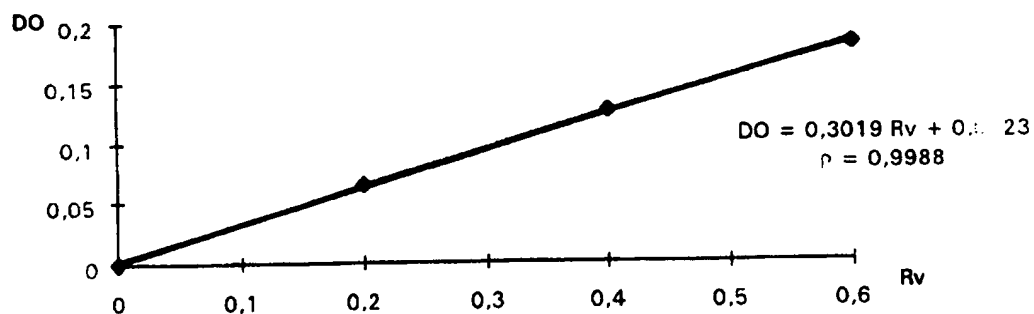
2/9

Figure 2

Variation de DO en fonction de Rv pour le 1,2-diméthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one (L1)
après dilution au 1/10 ème



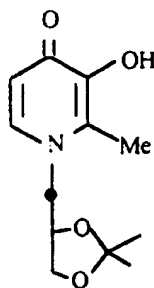
Calcul de la droite



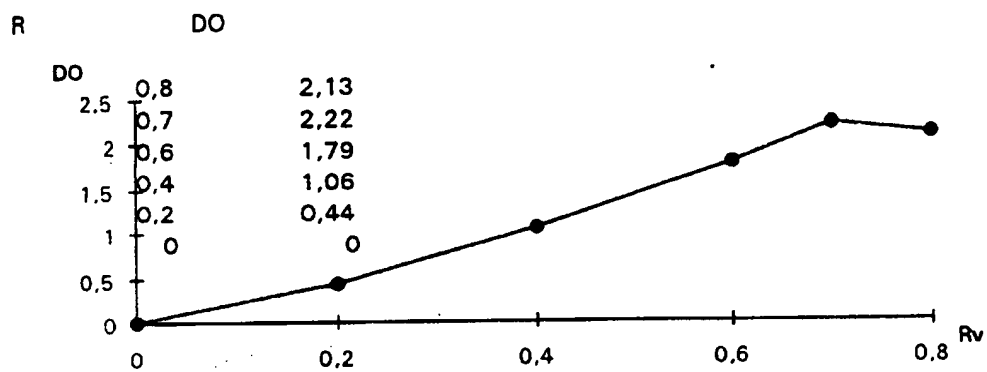
3/9

Figure 3

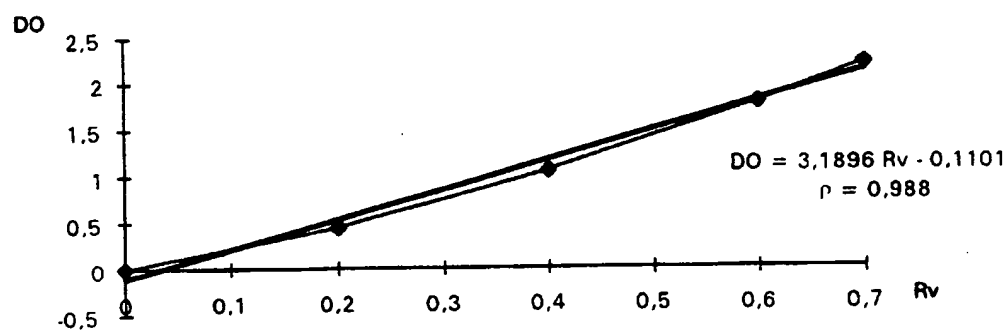
Variation de DO en fonction de Rv pour le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de solkétal



11



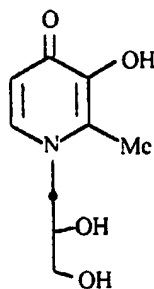
Calcul de la droite



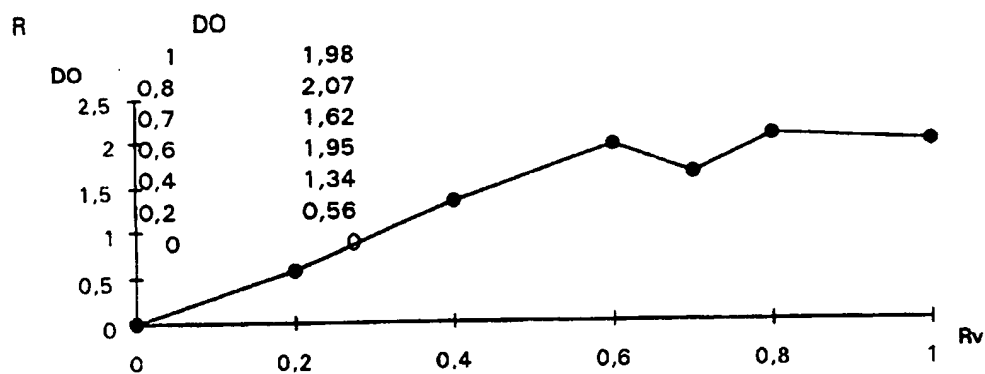
4/9

Figure 4

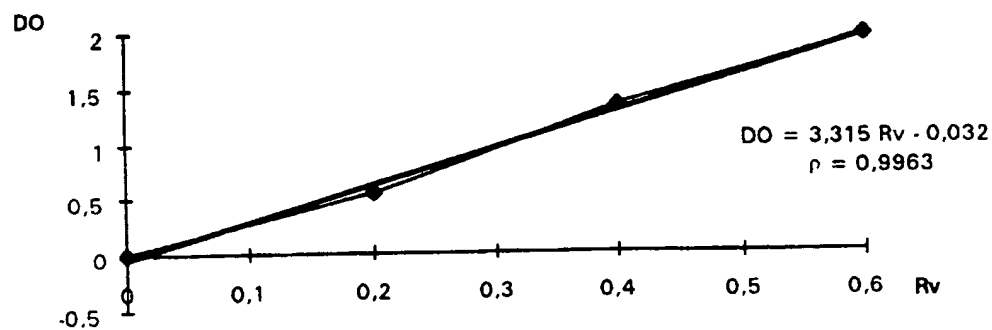
Variation de DO en fonction de Rv pour le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de glycérol



14



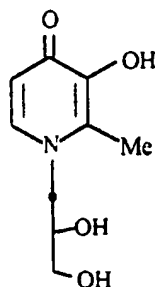
Calcul de la droite



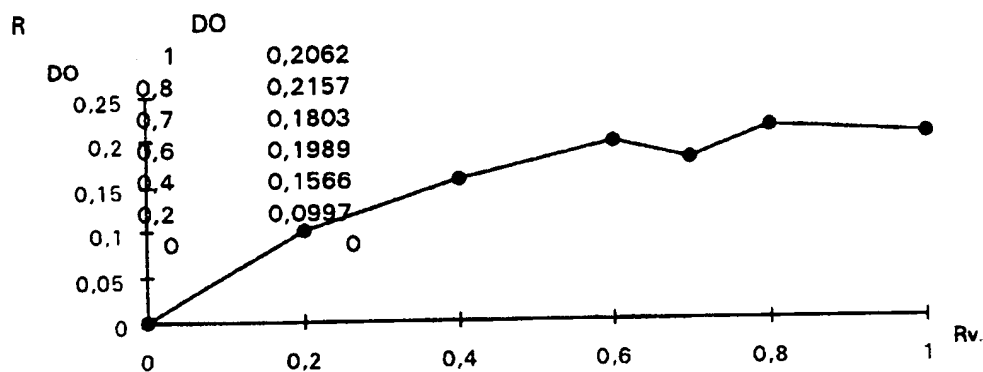
5/9

Figure 5

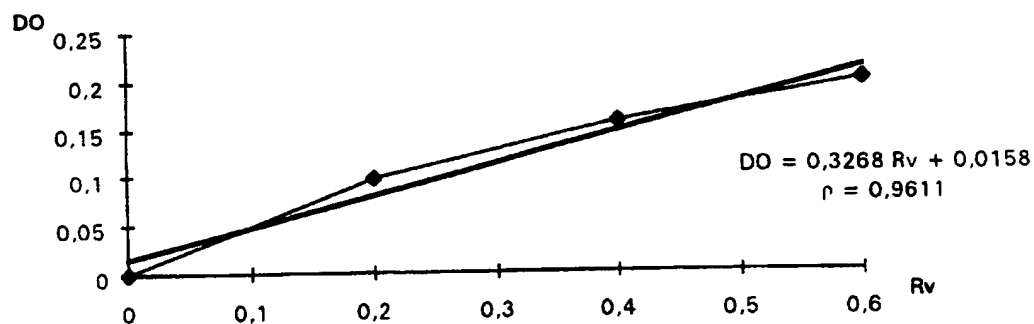
Variation de DO en fonction de Rv pour le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de glycérol
après dilution au 1/10 ème



14



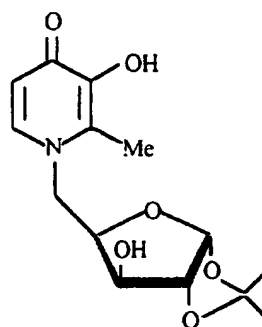
Calcul de la droite



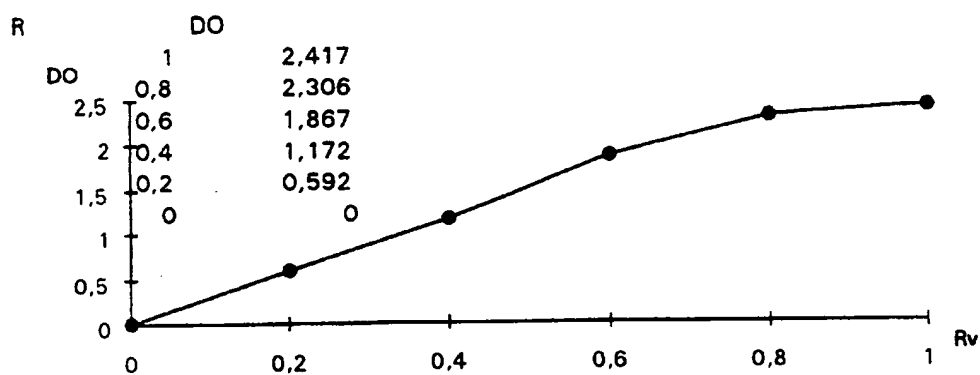
6/9

Figure 6

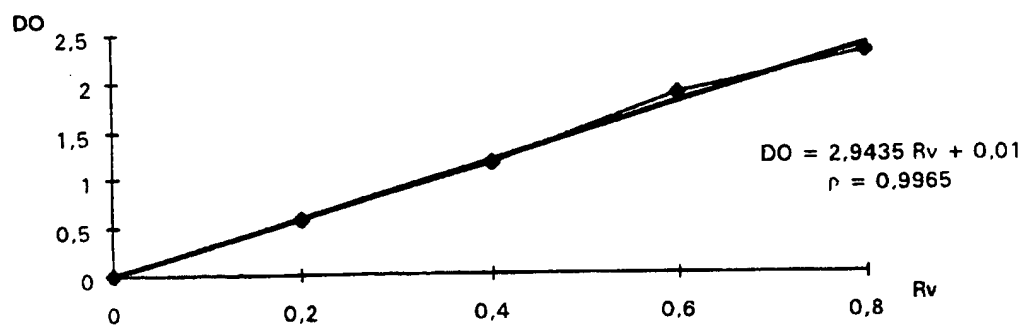
Variation de DO en fonction de Rv pour le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H) de monoacétonexylose



12



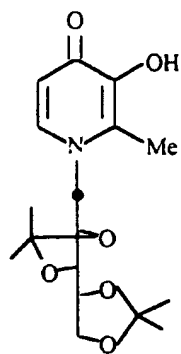
Calcul de la droite



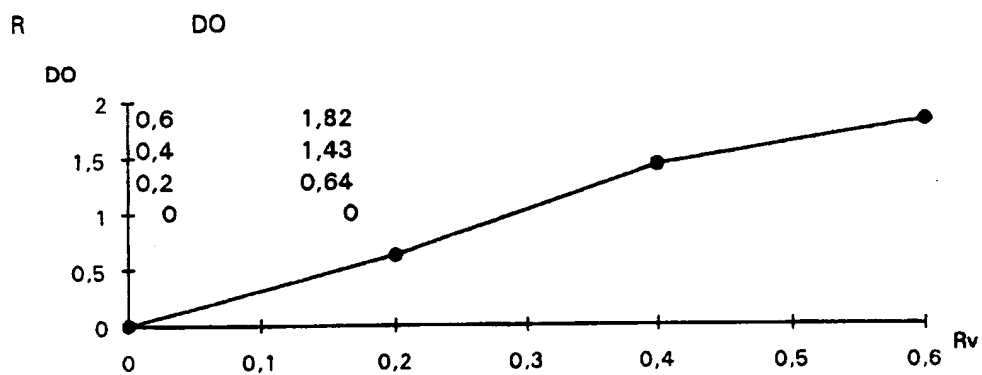
7/9

Figure 7

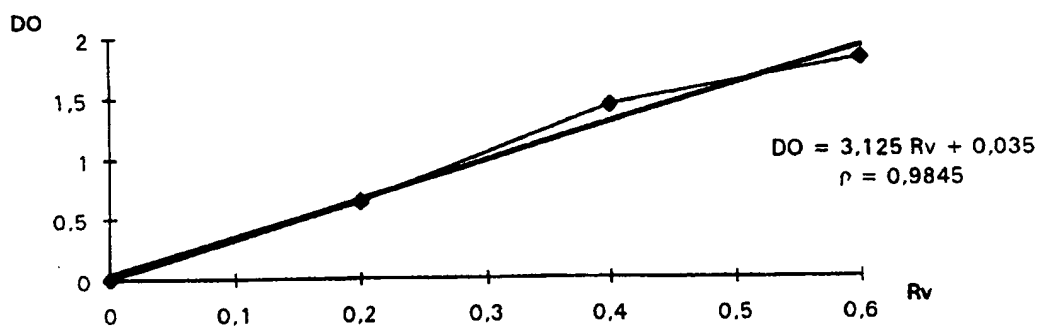
Variation de DO en fonction de Rv pour le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de diacétonexylitol



10



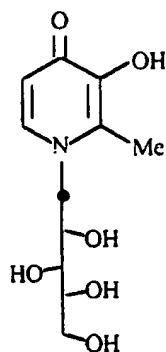
Calcul de la droite



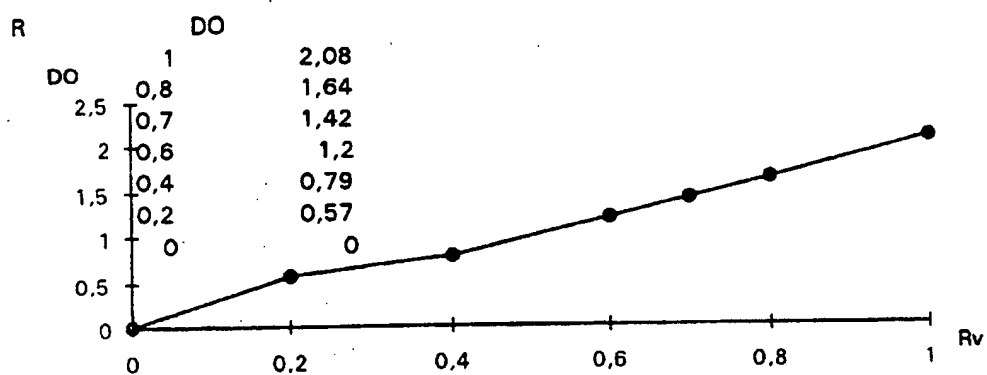
8/9

Figure 8

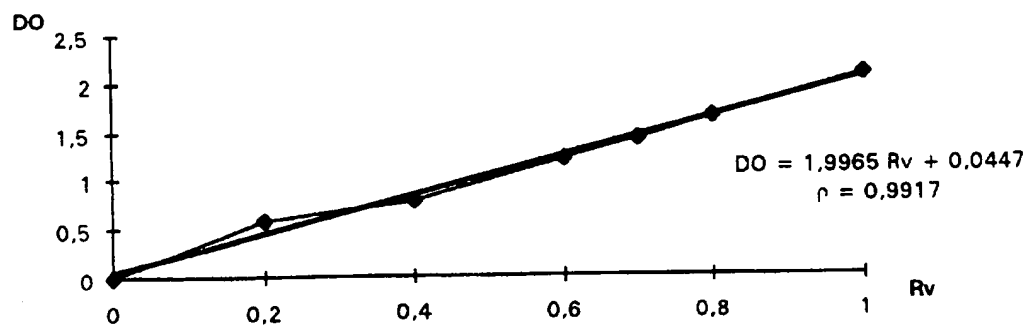
Variation de DO en fonction de Rv pour le 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(1H)-one de xylitol



17



Calcul de la droite



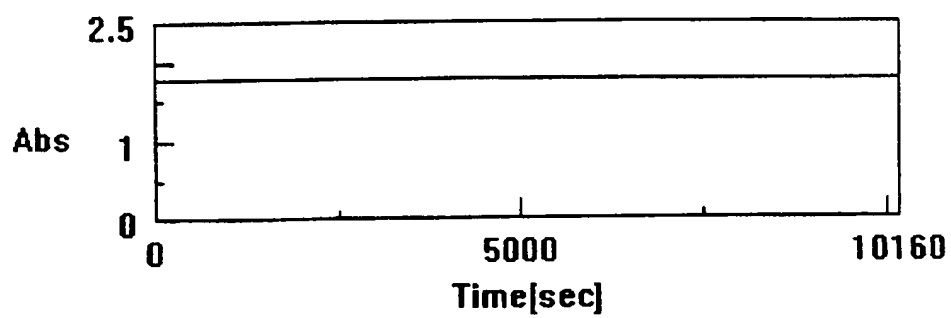
9/9

Figure 9

Variation de DO en fonction du temps

Echantillon 2-méthyl-3-hydroxypyridin-4(*1H*)-one de solketal λ analyse = 500 nm

Rv = 0.6

* R = V(ligand)/VFeCl₃

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No
PCT/FR 97/01211

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07H19/048 C07H15/26 C07H17/02 C07D213/14 C07D213/69
A61K31/70 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07H C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	G. LIU ET AL: "Synthesis of 2-alkyl-3-hydroxy-4-pyridinone-ribonucleosides, potential oral iron chelators." NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, vol. 14, no. 9&10, 1995, pages 1901-1904, XP000647903 see the whole document	1,13-24
A	D. T. MAO ET AL: "Synthesis of 3-hydroxy-2 and 4-pyridone nucleosides as potential antitumor agents." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 27, no. 2, 1984, WASHINGTON US, pages 160-164, XP000647940 see the whole document	1,13-24

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 October 1997

Date of mailing of the international search report

27. 10. 97

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreno, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No

PCT/FR 97/01211

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 4 209 613 A (VORBRUGGEN HELMUT) 24 June 1980 see the whole document -----</p>	1,13-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/TR 97/01211

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4209613 A	24-06-80	DE 2757365 A	21-06-79
		CA 1107277 A	18-08-81
		EP 0003229 A	08-08-79
		JP 1430798 C	24-03-88
		JP 54092972 A	23-07-79
		JP 62030997 B	06-07-87

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 97/01211

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE		
CIB 6	C07H19/048 A61K31/70	C07H15/26 A61K31/44
C07H17/02	C07D213/14	C07D213/69
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07H C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	G. LIU ET AL: "Synthesis of 2-alkyl-3-hydroxy-4-pyridinone-ribonucleosides, potential oral iron chelators." NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, vol. 14, no. 9&10, 1995, pages 1901-1904, XP000647903 voir le document en entier ---	1,13-24
A	D. T. MAO ET AL: "Synthesis of 3-hydroxy-2 and 4-pyridone nucleosides as potential antitumor agents." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 27, no. 2, 1984, WASHINGTON US, pages 160-164, XP000647940 voir le document en entier ---	1,13-24
		-/--
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 16 octobre 1997		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 27. 10. 97
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Moreno, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 97/01211

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>US 4 209 613 A (VORBRUGGEN HELMUT) 24 juin 1980 voir le document en entier -----</p>	1,13-24

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 97/01211

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4209613 A	24-06-80	DE 2757365 A	21-06-79
		CA 1107277 A	18-08-81
		EP 0003229 A	08-08-79
		JP 1430798 C	24-03-88
		JP 54092972 A	23-07-79
		JP 62030997 B	06-07-87

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.